

A TGF- β fehérje indukció időbeli lefolyásának, mechanizmusának, és az expresszáló sejtek típusának meghatározása fokális ischémiát követően

Bevezetés: A transzformáló növekedési faktor-béta fehérjék (TGF- β 1-3) különböző sejttípusok osztódását, differenciálódását és túlélését befolyásolják. A TGF- β fehérjék neuroprotektív szerepére utal, hogy TGF- β 1 injektálása csökkenti, míg annak antagonizálása növeli fokális ischémia után a lézió mértékét.

Módszerek: Fokális ischémiát az artéria cerebri média okklúziójával (MCAO) hoztunk létre, és a TGF- β 1-3 indukcióját vizsgáltuk 3, 24, 72 órával és 1 hónappal tranziens (1 óras), valamint permanens (24 óras) MCAO-t követően. A TGF- β mRNS megjelenítésére radioaktív in situ hibridizációs hisztokémiát alkalmaztunk, amit immunhisztokémiával is kombináltunk.

Eredmények: Mindhárom TGF- β fehérje indukálódik fokális ischémiát követően, de expressziós mintázatuk és annak időbeli változásai különbözőek a 3 típus esetén. A TGF- β 1 expresszió 3 órával MCAO után emelkedett a penumbrában, és még tovább nőtt 24 órával az MCAO-t követően. 72 órával és 1 hónappal az MCAO után a TGF- β 1 expresszió megjelenik a lézionált területen belül és a gliális hegszövetben is. Duplán festve a legtöbb TGF- β 1-et expresszáló sejt a mikrogliális marker IBA-1-el, míg kisebb részük az asztrogliális GFAP markerrel kolokalizált. Ezzel ellentétben, TGF- β 2 a lézióval azonos oldali kéreg II, III és V rétegében indukálódott 24 órával MCAO után, és az expresszió csak a neuronális markerrel jelölt NeuN pozitív sejtekhez volt köthető. TGF- β 3 expressziója csak a kéreg II rétegének pár sejtjében emelkedett meg 24 órával MCAO után, ezt követően a TGF- β 2 és β 3 szintje csökkent. Permanens MCAO tovább emelte mindhárom TGF- β altípus szintjét, következtetésképpen az ischémia és nem a reperfüzió az indukció fő faktora. A penumbrát jelző Hsp70-nel megfestett terület egybeesett a TGF- β 1-et expresszáló sejtekkel, de nem kolokalizáltak. Ezzel szemben a TGF- β 2-t kifejező sejtek többsége nem a penumbrában, hanem a léziótól távoli ép agyszövetben helyezkedett el, és a penumbrában levő TGF- β 2-t expresszáló sejtek egy része Hsp70 pozitív volt. Továbbá a TGF- β 2 kolokalizált Fos-szal míg ATF-3-mal nem, tehát TGF- β 2 indukciójának mechanizmusában feltételezhetően nem axonális károsodás, hanem a kéreg terjedő depolarizációja vesz részt.

Következtetés: Az eredmények azt mutatják, hogy az endogén TGF- β altípusok indukciója fokális ischémiát követően eltérő mechanizmussal történik, tehát különböző neuroprotektív folyamatokban vehetnek részt.

Vincze C, Pál G, Wappler EA, Szabó ER, Nagy ZG, Lovas G, Dobolyi A. 2010 Distribution of mRNAs encoding transforming growth factors-beta1, -2, and -3 in the intact rat brain and after experimentally induced focal ischemia. *J Comp Neurol* 518:3752-70.

Pál G, Vincze C, Renner E, Wappler EA, Nagy Z, Lovas G, Dobolyi A. 2012 Time course, distribution and cell types of induction of transforming growth factor betas following middle cerebral artery occlusion in the rat brain. *PLoS One* 7(10):e46731.