

Az akut hiperglikémia hatása a távoli iszkémiás kondicionálás indukálta kardioprotekcióra in vivo patkány modellben

Onódi Zsófia, SE ÁOK V.

Makkos András, SE ÁOK VI.

zsofia.onodi@gmail.com, makkosandras@gmail.com

Bevezetés: A távoli iszkémiás kondicionálás (rövid iszkémia-reperfüziós ciklusok végtagon; RIC) a klinikai gyakorlatban is alkalmazható kardioprotektív módszer miokardiális infarktus esetén. Azonban a kondicionáláson alapuló eljárások védő hatását limitálják a gyakori társbetegségek. A krónikus hiperglikémia kedvezőtlen hatásai a kardioprotektív jelátviteli útvonalakra (mTOR és autofágia) jól ismertek, ugyanakkor kevés adat áll rendelkezésünkre az akut hiperglikémia hatásairól.

Célkitűzés: Kutatásunk célja volt vizsgálni, hogy befolyásolja-e az akut hiperglikémia a RIC indukálta kardioprotekciót in vivo patkány modellben.

Módszerek: Kísérletünkhöz Wistar patkányokat használtunk. Az állatok egy csoportjában a kísérlet kezdetén 30 perces akut hiperglikémiát (15-20mM, AHG) indukáltunk folyamatos dextróz infúzióval, míg a normoglikémiás csoport (NG) kontrollként mannitol infúziót kapott. Ezt követően 40 perc iszkémiát indukáltunk a bal koronária okklúziójával, amellyel egy időben a csoportok felében 3x5 perc végtagi iszkémia-reperfüziós epizódot (RIC) alkalmaztunk (NG-RIC, AHG-RIC). A többi állatnál az iszkémia során kondicionálás nem történt (NG-Isch, AHG-Isch). Két óra reperfüzió után a szíveket kíméztettük, majd Evans-kék és trifetil-tetrazólium klorid festés segítségével meghatároztuk az infarktusterületet. A kísérletek során EKG készült, melyen az előforduló aritmiákat elemeztük. A kísérlet 35. percében a csoportok egy részének szívét eltávolítottuk. Az izolált bal kamra szöveteiből immunoblottal detektáltuk az mTOR és autofágia markereit, és 3-nitrotirozin szintet mértünk ELISA-val a nitratív stressz vizsgálatához.

Eredmények: Normoglikémiában a RIC jelentősen csökkentette az infarktusterület nagyságát (24.7% vs. 46.3%; NG-RIC vs. NG-Isch), míg hiperglikémia esetén különbség nem volt megfigyelhető (52.8% vs. 54.2%; AHG-Isch vs. AHG-RIC). Az AHG emelte a ritmuszavarok incidenciáját az iszkémia során, amit a RIC nem befolyásolt. AHG esetén fokozódott a nitratív stressz (0.50 vs. 0.87µg 3-NT/mg protein; NG vs. AHG), és szignifikánsan emelkedett az mTOR és Akt foszforilációja. Az autofágia markereinek szintje nem változott.

Következtetés: Az akut hiperglikémia megszünteti a RIC kardioprotektív hatását. A gátlás hátterében az akut hiperglikémia-indukált nitratív stressz és az aktivált Akt-mTOR útvonal állhat, ugyanakkor az autofágia valószínűleg nem érintett.

Baranyai T, Nagy CT, Koncsos G, et al. Acute hyperglycemia abolishes cardioprotection by remote ischemic preconditioning. Cardiovascular Diabetology. 2015; 14:151. doi:10.1186/s12933-015-0313-1.

Témavezető(k): Dr. Baranyai Tamás, PhD hallgató, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet; Dr. Giricz Zoltán, tudományos főmunkatárs, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet

Az allograft vaszkulopátia in vivo vizsgálata: új eredmények, új lehetőségek, terápiás célok

Kulyassa Péter Márton, SE ÁOK V.

peter.kulyassa@gmail.com

A szívtranszplantáción átesett betegek mindinkább sikerrel vészelik át műtét utáni akut szakot, azonban a hosszú távú graft funkció az utóbbi 20-30 évben nem változott számottevően. Ennek egyik legfontosabb oka az ún. szív allograft vaszkulopátia (cardiac allograft vasculopathy – CAV), amely a transzplantált szívek egy speciális koszorúér betegsége.

A betegség a műtétet követő első év után a mortalitás egyik legfontosabb tényezője. Jellemzője, hogy mind a hagyományos koszorúér betegség rizikófaktorai, mind immunológiai tényezők és fertőzések szerepet játszanak kialakulásában. Az graft denervált volta miatt a körkép tünetszegény, ha ezek mégis jelentkeznek, előrehaladott betegsége utal, revaszkularizációja a natív léziókéénál jóval szerényebb eredményekkel kecsegtet.

A kutatás célja ennek a betegségnek minél behatóbb megismerése, új megvilágításban, speciális képalkotó vizsgálatokkal. A különböző adatok gyűjtése mellett felszívódó, gyógyszerkibocsátó ún. BVS (bioresorbable vascular scaffold) stentek segítségével a fennálló betegség előrehaladásának megállítása, jó esetben a visszafordítása.

A CAV ultrahangos vizsgálatáról számos adat áll rendelkezésre. Kevés van azonban a CAV az optikai koherencia tomográf (OCT) segítségével nyert jellemzőiről. Az új modalitás segítségével, igen magas felbontóképessége által (10-20 µm) lehetőség nyílik a koszorúér morfológia majdnem sejt-szintű elemzésére, valamint a más képalkotóval még nem látható léziók felismerésére.

Koronária CT után invazív kivizsgáláson átesett betegek-nél végeztünk több ízben OCT vizsgálatokat. A részletes elemzés kapcsán a következő morfológiai eltérések kimutatása sikerült: excentrikus intima megvastagodás, vasa-vasorum képződés, diffúz makrofág és habossejt infiltráció, réteges bizzar fibroelasztikus plakk képződés, intimális szakadások ill. bevérvések. Ezek alapján érthető az eddig széles körben használt revaszkularizációs technikák gyenge eredménye, ugyanis úgy tűnik az erekben lévő krónikus gyulladás központi kérdés.

A látott képek alapján újragondolhatjuk a CAV-ról alkotott elképzelésünket és kezelési stratégiánkat is ennek megfelelően módosíthatjuk, valamint a bizonyítékot nyerhetünk a beültetett BVS-ek terápiás hasznáról.

Nem történt még publikáció

Témavezető(k): Dr. Édes István Ferenc Ph.D., egyetemi adjunktus, Kardiológiai Központ – Kardiológiai Tanszék; Dr. Hajas Ágota Ph. D., szakorvosjelölt, Kardiológiai Központ – Kardiológiai Tanszék