

MELAS-SZINDRÓMÁS FIBROBLASZTOK BIOENERGETIKAI VIZSGÁLATA

Etl Bálint András, Gál Anikó, Horváth Gergő, Sváb Gergely, Molnár Mária Judit, Tretter László

Semmelweis Egyetem, Orvosi Biokémiai Intézet

A MELAS-szindróma egy, a ritka betegségek közé tartozó, a mitokondriális leucin-tRNS pontmutációja következtében létrejövő klinikai tünetegyüttes. A mutáció következményeként a mitokondriális fehérjék expressziója zavart szenved, ami a mitokondriumokban bioenergetikai funkciózavarokat, illetve a sejtek működésének károsodását eredményezi. A MELAS betűszó a betegség főbb tüneteiből ered, ezek közé a mitokondriális encefalomiopátiát, laktát-acidózist, valamint a stroke-szerű epizódokat soroljuk. A betegség súlyosságát a sejtekben lévő károsodott mitokondriumok aránya (heteroplazmia) határozza meg.

A MELAS-ban szenvedő, illetve egészséges páciensből származó fibroblasztok bioenergetikai paramétereit vizsgáltuk. Ezt követően egy, a mitokondriális funkciók javítására potenciálisan alkalmas vegyületnek, a metilénkének a mutáns sejtekre gyakorolt hatásaival foglalkoztunk.

A vizsgálatok során felhasznált sejtek a Semmelweis Egyetem Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézetéből származtak. A letapadt sejtek oxigénfogyasztását és az extracelluláris közeg pH változását Seahorse XF96 műszerrel mértük.

Jelentősen csökkent a MELAS-szindrómában szenvedő betegből izolált fibroblasztok oxigénfogyasztása az egészségesekhez képest, emellett a teljes respirációs kapacitás és az ATP-szintézis határfoka is csökkent a mutáns sejtvonalban. Mindkét sejttypusban glükóz hozzáadására fokozódott a laktáttermelés, viszont sem oligomycin (a mitokondriális ATP-szintáz gátlószere), sem szétkapcsolószert jelenlétében a patológiás sejtekben nem fokozódott tovább a glikolízis aktivitása. Metilénké hozzáadásával sikerült a mutáns sejtek nyugalmi légzését és respirációs kapacitását is növelni, továbbá csökkenteni a glikolitikus aktivitásukat.

Kísérleteinkben kimutattuk, hogy a MELAS-szindrómás sejtekben csökkentek a mitokondriális légzési funkciók, így ezekben a fibroblasztokban döntően a glikolízis biztosítja a működéshez szükséges energiát, és nyugalmi körülmények között is maximális intenzitással működik. A metilénké alkalmasnak bizonyult a mitokondriális funkciók javítására, ezért a későbbiekben alkalmas lehet MELAS-szindrómás és más mitokondriális betegségben szenvedő páciensek kezelésére, elsősorban a visszatérő metabolikus krízisek idején.