



ELISMERŐ OKLEVÉL

TROJNÁR ESZTER

RÉSZÉRE

A XXXII. ORSZÁGOS TUDOMÁNYOS DIÁKKÖRI KONFERENCIA

ORVOS- ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI

SZEKCIOJABAN

BEMUTATOTT PÁLYAMUNKÁÉRT



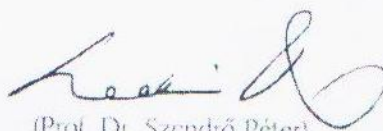
Prof. Dr. Merkely Béla

A SZEKCIO UGYVEZETŐ ELNÖKE



Prof. Dr. Mátyus László

A SZAKMAI BIZOTTSÁG ELNÖKE



(Prof. Dr. Szendrő Péter)

AZ OTDK ELNÖKE

Budapest, 2015. április 3.



A komplement H faktor rokon 1 fehérje B-sejt epitópanalízise autoimmun hemolitikus urémiás szindrómában

Trojnár Eszter

Orvos, osztatlan, 10. félév (SE ÁOK)

Semmelweis Egyetem

Általános Orvostudományi Kar

Bevezetés: A H faktor a komplement rendszer alternatív útjának regulátora, melynek funkciókiesése a hemolitikus urémiás szindróma (HUS) atípusos formájának kialakulásában játszik szerepet. Iskolás korú gyermekek akut veseelégtelenségének hátterében leggyakrabban HUS áll, melyet ritka esetben a H faktor (HF) ellen termelődő autoantitestek okoznak. Az autoimmun HUS-ban szenvedő betegek a HF rokon fehérjék (CFHR), legtöbbször a CFHR1 és 3 homológja delécióját hordozzák. Korábbi TDK munkám során a HF19-20-as doménjeinek epitóp analízisének keretében vizsgáltam az antitestet kötő felszíni epitópot. A HF 19-20 és a CFHR1 4-5 domének mindössze két aminosavban térnek el egymástól, ami elméletben lehetőséget teremt az antitestek mindkét helyre való bekötődésére.

Munkám célja ennek az elvi lehetőségnek a kísérletes vizsgálata volt, az anti-HF autoantitestek CFHR1 epitópjainak feltérképezése és a CFHR1 4-5-ös doménje antitestkötést gátló hatásának vizsgálata szempontjából.

Anyagok és módszerek: Módosított ELISA technikával vizsgáltuk az antitestek kötődését a CFHR1 felszíni epitópjaihoz autoimmun HUS akut szakában lévő gyermekeken, kontrollként a betegek remisszióban levett szérummintáit, illetve egészséges gyermekek szérummintáit, használva. Ezt követően kompetitív ELISA technikával vizsgáltuk az antitestek kötődését a H faktor 19-20-as doménje, illetve a CFHR1 4-5-ös doménje változó koncentrációinak jelenlétében.

Eredmények: Epitóp szinten szignifikánsan erősebb antitestkötődést észleltünk a CFHR1 H faktorról homológ doménjéhez (HF AA1177-1191) mindkét kontrollhoz képest. A HF 19-20-as doménje és a CFHR1 4-5-ös domén között a maximális antitestkötést gátló hatásban nincs különbség, mindkét molekula képes teljesen leszorítani az antitesteket a H faktorról. Az IC50 értékek között azonban szignifikáns eltérés mutatkozik: a HF alacsonyabb koncentrációban is gátolja az antitestek kötődését, mint a CFHR1.

Következtetések: A HF és a CFHR1 homológ doménjei közötti két aminosav különbség epitóp szinten különbséget okoz az antitestkötés erősségében, azonban a rekombináns doméneken jelen lévő több felszíni epitóp együttes hatása játszik szerepet az antitestek H faktorra való kötődésének gátlásában. Mindezek alapján elmondható, hogy az autoimmun HUS akut kezelésében alkalmazott plazmatérápia nemcsak a kiesett funkciójú H faktorok pótlására, hanem a CFHR1-en keresztül az újonnan termelődött antitestek semlegesítése miatt is hasznos, életmentő beavatkozás lehet.

Támogató: OTKA100687

Témavezetők: Prof. dr. Prohászka Zoltán, egyetemi tanár, SE ÁOK, Prof. dr. T. Sakari Jokiranta, egyetemi tanár, Department of Bacteriology and Immunology Haartman Institute, University of Helsinki

A lokális renin-angiotenzin rendszer szerepe calcineurin-inhibitor nefrotoxicitásában

Boros Szilvia

Általános Orvostudományi Kar, osztatlan, 9. félév (SE ÁOK)

Kosik Anna

Általános Orvostudományi Kar, osztatlan, 11. félév (SE ÁOK)

Semmelweis Egyetem

Általános Orvostudományi Kar

Bevezetés: A calcineurin-inhibitorok (CNI) a vesetranszplantációt követő immunuszuppressziós terápia alappillérei. Jól ismert azonban nefrotoxikus mellékhatásuk, mely a hosszú távú grafttúlélést jelentősen csökkenti. Ezen hatás kialakulásához a renális renin-angiotenzin rendszer több módon is hozzájárulhat. Kutatásunk során a gyűjtőcsatornabeli (CD) renin termelődését és lokális hatásait vizsgáltuk Tacrolimus (Tac) és Cyclosporin A (CyA) kezelést követően.

Metodika: Háromhetes him C57B6 egereket (n=25) 5 csoportra osztottunk. Három hétig kezeltük őket salsollal (K), 2mg/kg/d CyA-val, 0,075mg/kg/d Tac-szal, 2 mg/kg/d CyA + 25mg/kg/d Aliskirennel vagy 0,075 mg/kg/d Tac + 25 mg/kg/d Aliskirennel. A vese principális sejtjeinek renin és VEGF tartalmát áramlási citometriával (FACS) vizsgáltuk. A CD-ban termelődő renint két-foton mikroszkóppal (2PM) és immunhisztokémiai festéssel, a renin mRNS mennyiségét polimeráz láncreakcióval (PCR) mutattuk ki. A fibrózis kialakulását Masson festéssel követtük nyomon, melyet az α SMA Western-blot analízisével és a kollagén I és III PCR-rel való kimutatásával támasztottunk alá. A peritubuláris kapillárisok átmérőjét 2PM-pal mértük. A vesefunkció leírására szérumszintet mértünk.

Eredmények: FACS analízis CNI kezelést követően jelentősen emelkedett renin tartalmat igazolt a principális sejtben, melyet az Aliskiren kezelés szignifikánsan csökkentett. Ezt az eredményt 2PM-pal és PCR-rel is igazolni tudtuk. A VEGF termelés fokozódása a principális sejtben korrelált a csökkent átmérővel. A harmadik hétre fibrotikus szigetek jelentek meg a CD-ák körül, melyet az α SMA és kollagén I, III szint változása is követett. A CNI-ral kezelt csoportokban a krea szignifikánsan emelkedett a K csoporthoz képest, míg az Aliskiren kezelés eltüntette ezt a különbséget (K: $19,5 \pm 2,6 \mu\text{mol/l}$, CyA: $31,7 \pm 3,6 \mu\text{mol/l}$, Tac: $33,6 \pm 5,4 \mu\text{mol/l}$, CyA + A: $26 \pm 1,3 \mu\text{mol/l}$, Tac + A: $23,4 \pm 1,7 \mu\text{mol/l}$).

Következtetés: Kutatásunk bizonyítja, hogy CNI nefropátiában a megnövekedett CD renin hozzájárulhat a csökkent vérértáramláshoz a vesében, amire a CD emelkedett VEGF termeléssel válaszol, mely kóros érújdonképződéshez vezethet. Ez tovább rontja a lokális hipoxiát, mely fibrotikus szigetek kialakulását eredményezi a gyűjtőcsatorna környezetében. Aliskiren képes volt mindezen hatásokat mérsékelni, amely felveti ezen új terápiás lehetőség alkalmazását CNI nefropátia kivédésére.

Témavezetők: Szabó Attila, egyetemi tanár, SE ÁOK, Csohány Rózsa, PhD hallgató, SE ÁOK