

A MAGYAR GYERMEKNEPHROLÓGIAI EGYESÜLET

2019. évi Kongresszusa



2019. november 22 – 23.

Art Hotel Szeged ★★★★★

Eredmények: Az X-kromoszóma telomer régiójában egy 5,1 Mb méretű lókuszt öröklődött együtt a betegséggel. Ezen lókuszon belül egy ismert génben, *de novo*, savas-bázikus aminosavcserét okozó, új mutációt azonosítottunk. A mutáció egy evolúciósan konzervált aminosavat érintett, predikációs programok szerint patogén volt, adatbázisokban nem volt fellelhető. Az érintett diszkerin fehérje az RNS-ek pszeudouridilációjában és a telomer hossz fenntartásában vesz részt. A mutáció hatással van az érintett fehérje másik fehérjével történő interakciójára, mely a disszociációs konstansok megváltozásában nyilvánult meg, valamint a pszeudouridilációs zseb átrendeződéséhez vezetett molekuláris dinamikai vizsgálataink szerint. Zebraháiban létrehozott, az ismert génben érintett mutánsok a humán szindróma fenokópiái voltak, ahol ezen génről kódolt vad mRNS-el ez a fenotípus mentesíthetőnek bizonyult, ellenben a vizsgált aminosavcserét kódoló mRNS-el. Mutáns zebrahálarvákban a riboszóma 18S alegységének csökkent mértékű pszeudouridilációját valamint mennyiségének csökkenését észleltük, a telomer hossz érintettsége nélkül. Mindkét családból származó betegek perifériás mononukleáris sejteiben hasonlóképpen csökkent 18S pszeudouridiláltságot észleltünk. Mutáns zebrahálarvákban végzett transzkriptóma elemzések szintén a riboszómák biogenezisének zavarát támasztották alá. Vad fenotípusú embriók cikloheximid (eukarióta peptidil-transzferáz gátló) kezelése hasonló hatással bírt.

Következtetés: Egy új szindrómát írtunk le, melynek hátterében egy ismert gén új mutációja áll, és a pszeudouridiláció zavarán keresztül riboszómális diszfunkcióhoz vezet.

Rövidítések: PCR: polimeráz láncreakció, CISPR/Cas9: halmozottan előforduló, szabályos közökkel elválasztott palindromikus ismétlődések/Cas9 DNáz, RNS: ribonukleinsav

PERINATÁLIS ASZFIXIÁT KÖVETŐ TÖBBSZERVES KÁROSODÁS PATKÁNY MODELLBEN

Lakat Tamás^{1,2}, Hosszú Ádám^{1,2}, Lénárt Lilla^{1,2}, Molnár Ágnes^{1,2}, Tóth Ákos Roland¹, Demeter Kornél⁴, Kelemen Hanga^{2,4}, Mikics Éva⁴, Szabó Attila József^{2,3}, Fekete Andrea^{1,3}

¹MTA-SE LENDÜLET DIABÉTESZ KUTATÓCSOPORT, BUDAPEST;

²SE I. SZ. GYERMEKGYÓGYÁSZATI KLINIKA, BUDAPEST;

³MTA-SE GYERMEKGYÓGYÁSZATI ÉS NEPHROLÓGIAI KUTATÓCSOPORT, BUDAPEST;

⁴MTA KÍSÉRLETI ORVOSTUDOMÁNYI KUTATÓINTÉZET, BUDAPEST

A hipoxiás encephalopathia, az akut vesekárosodás és a miokardiális iszkémia a perinatális aszfixia (PA) leggyakoribb szövődményei. Az alapkutatás és a klinikai vizsgálatok elsősorban a központi idegrendszeret érintő károsodás leírására és kezelésére összpontosulnak, az egyéb szervi károsodások mértéke, patomechanizmusa azonban kevésbé ismert. Kísérletünk célja az aszfixiás inzultust követő vese-, szív-, és májkárosodás mértékének meghatározása, illetve a patomechanizmusban résztvevő jelátviteli útvonalak azonosítása PA állatmodellben.

Posztnatális 7 napos Wistar patkányokat az anyától 2 órára elválasztottuk, 37 °C-os testhőmérsékleten tartva aszfixiát modelleztünk, majd 4 (T4), és 24 (T24) óra elteltével az állatokból

szövetmintákat vettünk. Szérumból mértük az elektrolitok szintjét, vese- és májfunkciós paramétereket, ill. a miokardiális iszkémiára jellemző fehérjéket (TroponinI, NT-proBNP). Értékeltek a szöveti hipoxiás károsodást, vizsgáltuk a gyulladásos, apoptotikus és angiogenetikus gének expresszióját, a hősokk választ, illetve vizsgáltuk a tubuláris károsodás jellemző biomarkereit (Kim1, Ngal). Vesében az inzultust követően aktiválódtak a gyulladásos, apoptotikus és angiogenetikus útvonalak, valamint nőtt a Kim1, Ngal, illetve hősokk fehérjék expressziója. Miokardiális károsodás jeleként emelkedett a szérumban TroponinI, illetve NT-proBNP mennyisége. Májban valamennyi vizsgált útvonal aktiválódott T24 időpontban, függetlenül az aszfixiától. A máj szövettani vizsgálata során vakuolizációt tapasztaltunk.

Kísérletünkben azonosítottuk az akut vese-, illetve szívműködés károsodás jeleit PA inzultust követően, valamint feltérképeztük a folyamatban részt vevő főbb útvonalakat.

Támogatások: LP008/2017, OTKA-K112629-FK124491-NN-114607, VKE-2017-00006, FIKP

A BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FAKTOR (BDNF) JELENTŐSÉGE VESETRANSZPLANTÁCIÓBAN

Molnár Ágnes^{1,4}, Szkibinszkij Edgár^{1,2}, Lénárt Lilla^{1,4}, Adam Hosszu^{1,4}, Kovács Illés³, Wagner László², Fekete Andrea^{1,4}

¹MTA-SE LENDÜLET DIABÉTESZ KUTATÓCSOPORT, BUDAPEST;

²SEMELWEIS EGYETEM TRANSZPLANTÁCIÓS ÉS SEBÉSZETI KLINIKA, BUDAPEST;

³SEMELWEIS EGYETEM SZEMÉSZETI KLINIKA, BUDAPEST;

⁴SEMELWEIS EGYETEM I. SZ. GYERMEKGYÓGYÁSZATI KLINIKA, BUDAPEST

A végstádiumú veseelégtelenség (ESRD) prevalenciája az elmúlt 20 évben tízszeresére növekedett, a betegek számára a vesepótló kezelés az egyetlen megoldás. A vesetranszplantáció (KTx) jelentősen javítja az életminőséget. Számos egyéb tényező mellett a késői graft funkció helyreállás, a hosszú távú vese graft túlélést befolyásoló egyik fő probléma. A BDNF jelátviteli útvonal kiemelt szerepet játszik az agyi ischaemia-reperfúziós károsodásban (IRI), ám a BDNF és az IRI kapcsolata KTx esetében nem ismert.

Humán klinikai vizsgálatunk célja, hogy felfedjük a lehetséges összefüggéseket a szérumban BDNF szint, a BDNF gén polimorfizmus és a vese graft funkciója között transzplantáció után.

Vizsgálatunkba máig 59 olyan páciens került be 54,8±12 év átlagéletkorral, akik KTx-en estek át. A férfiak aránya 57% volt. Az átlagos hideg ischaemiás idő 927±310 perc, meleg ischaemiás idő 54,5±39 perc volt. Késői graft funkció helyreállás 5 esetben következett be. Az alap hármass immunszuppresszív terápia takrolimus, mikofenolat-mofetil vagy everolimus, és prednizolon kezelésből állt. Mostanáig 44 páciens teljesítette a 2 éves követési időtartamot. Reprezentatív kontroll csoport felállításához 79 egészséges önkéntestől gyűjtöttünk vérmintát, 53,9±16 év átlagéletkorral, 52% férfi aránnyal. Mértük a szérumban BDNF, kreatinin, karbamid, valamint a hemoglobin és vércukor szinteket és a trombocita számot KTx előtt, majd