

Elméleti orvostudományok - Élettan, kórélettan 5.

A gyulladás hatása a posztnatális fejlődésre – állatkísérletes vizsgálat

HOMOKI ORSOLYA

Általános orvos szak, Osztatlan, 12. félév

Pécsi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

Bevezetés: A posztnatális adaptáció folyamatát számos tényező befolyásolhatja, melyek közül az egyik leggyakoribbak a gyulladással járó kórképek az újszülöttek körében. Világszerte minden tizedik gyermek koraszülöttként látja meg a napvilágot, esetükben nagyobb az esély a gyulladás kialakulására, ezért fontos megismerni, hogy a születést követő időszakban lezajlott gyulladásos folyamatok milyen hatással vannak a különféle szervrendszerek fejlődésére. Kísérletünk során egy, a korai gyulladásos állapotot hatásainak vizsgálatára alkalmas állatmodell kidolgozása volt a célunk.

Módszerek: Vizsgálatunkhoz nyirokér riporter egereket (kontroll csoport $n=15$; LPS-kezelte csoport $n=16$) használtunk, melyekben 5mg/ttkg dózisu lipopoliszacharid (LPS) injekció segítségével idéztünk elő gyulladásos állapotot a negyedik életnapon. Ezt követően naponta mértük a vércukor és a testsúly értékeit. A tizenegyedik életnapon narkózisban eltávolítottuk a szerveket, melyeket paraformaldehid oldatban fixáltunk a szövettani vizsgálatokhoz.

Eredmények: Az állatok testsúlyának mérése során az injektlást követő második napon szignifikánsan alacsonyabb súllyal bírtak a LPS-oltott állatok a hatodik napig. Az LPS-kezelte csoportba tartozó állatok vércukorszintje az oltást követő második és ötödik napok között bizonyult szignifikánsan alacsonyabbnak. A szövettani metszetek vizsgálata során az LPS-oltott állatok körében megnagyobbodott ($p<0,05$) alveolus falvastagságot, valamint belfalvastagságot mértünk, valamint gyulladás okozta károsodásokat - akut vesekárosodás, akut tüdő károsodás - figyeltünk meg a szövetekben.

Következtetés: Az általunk használt állatmodell alkalmas a gyulladás hatásainak vizsgálatára. A gyulladás hatással van a korai fejlődésre, melyek hátterében álló folyamatok feltérképezésére további molekuláris biológiai vizsgálatokat tervezünk.

Témavezetők: Dr. Vass Réka Anna, rezidens orvos, PTE ÁOK

Dr. Jakus Zoltán, egyetemi docens, SE ÁOK

A VEGFC mRNS-LNP hosszú távon javítja a nyirokódémát transzgenikus állatmodellben

KOVÁCS GÁBOR

Általános Orvos, Osztatlan, 14. félév

Simmelweis Egyetem

Általános Orvostudományi Kar

Bevezetés: A nyirokódéma az életminőséget súlyosan károsító kórállapot, mely becslések szerint százmilliókat érint világszerte és amelynek jelenleg nincs definitív terápiája. Korábban VEGFC nyirokér növekedési faktor segítségével – többek között rekombináns fehérjét adagolva, vagy génterápiás megközelítést alkalmazva – kívánták visszafordítani a nyirokódéma kóros folyamatait, azonban ezen módszereknek számos limitációja, potenciális mellékhatása van. Korábban bemutattuk, hogy a VEGFC mRNS-LNP hatására lokális nyirokér növekedés figyelhető meg *in vivo* modellekben, továbbá ez a szerspecifikus hatás távoli szövetekben nem figyelhető meg.

Célkitűzés: Kutatásunk célja, hogy kísérletes nyirokódéma modellben vizsgáljuk a VEGFC mRNS-LNP hosszútávú hatását.

Módszerek: Kísérleteinkben Flt4-CreER^{T2}; iDTR^{fl/fl} egereket alkalmaztunk. Az állatok hátsó végtagját diphtheria toxinnal kezeltük, majd 8 nappal később VEGFC mRNS-LNP-t, vagy kontrollként Poly(C) RNS-LNP-t injektáltunk az állatok talpába, vastagságukat kaliperrel mértük. A nyirokérfunkció vizsgálatára nagy molekulásúlyú, fluoreszcens, rhodamin-dextránt (RhD) injektáltunk az állat talpába, majd a lábszárbán és a popliteális nyirokcsomóban monitoroztuk az elvezetést. Az állatokból izolált mintát sztereó mikroszkóppal, illetve paraffin alapú rutin- és immunfluoreszcens szövettani módszerekkel vizsgáltuk.

Eredmények: Az Flt4-CreER^{T2}; iDTR^{fl/fl} egértörzsben a toxin beadását követően a végtag megvastagodása volt megfigyelhető, mely hosszú távon fennmaradt. Szövettani módszerekkel kimutattuk a lokális nyirokérhiányt, és nyirokódémára jellemző morfológiai és molekuláris elváltozásokat. A VEGFC mRNS-LNP-vel injektált végtagokban a nyirokódéma mérséklődött a kontrollhoz képest, mely különbség 75 nappal később is megfigyelhető volt. Szövettani eredmények alapján a VEGFC mRNS-LNP-vel injektált végtagokban új nyirokerek képződtek. Nyirokérfunkciót vizsgálva a VEGFC mRNS-LNP-vel kezelt végtagonál megjelent RhD szignál a popliteális nyirokcsomóban, míg a kontrollnál nem volt jelen, ezen különbség 75 napnál is megfigyelhető volt.

Következtetések: Sikeresen beállítottunk és jellemeztünk egy genetikai nyirokódéma modellt, melyben a betegségre jellemző elváltozások hosszú távon is megfigyelhetők voltak. Kimutattuk továbbá, hogy a VEGFC mRNS-LNP kezelés hatására új nyirokerek képződnek, melyek funkcionálisak és így képesek visszafordítani a nyirokódémát.

Témavezetők: Dr. Szőke Dániel Imre, PhD hallgató, SE ÁOK

Dr. Jakus Zoltán Péter, egyetemi docens, SE ÁOK