



TDK KONFERENCIA

2023. november 22-24.

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyógyszerésztudományi Kar

Egy lehetséges új terápiás target bakteriális keratitisz kezelésében

A mikrobiális keratitisz napjainkban is a szaruhártya elhomályosodásának egyik leggyakoribb oka, mely látáskárosodáshoz vezet. A betegség kialakulására különösen hajlamosít a nem megfelelő kontaktlencse használat, szemműtétek, diabetes mellitus és lokális szteroidok rendszeres alkalmazása. A bakteriális keratitisz korai diagnózisa, így megfelelő kezelése ma is kihívást jelent a rendelkezésre álló széles antibiotikum-paletta ellenére. A hipofízis adenilát-cikláz aktiváló polipeptid (PACAP) a központi idegrendszerben és a perifériás szervekben is megtalálható neuropeptid, amely neuroprotektív, általános sejtvédő és gyulladáscsökkentő hatásairól ismert. Kutatásunk célja a PACAP protektív mechanizmusai mediálásáért felelős PAC1 receptor szerepének vizsgálata bakteriális keratitiszben.

Bakteriális lipopoliszacharid endotoxinnal (LPS) keratitist indukáltunk CD1-IGS egértörzsön. Az állatok fele PAC1 receptor agonista maxadilán kezelést kapott intravitreális injekció formájában. Optikai koherencia tomográfiával (OCT) követtük a cornea vastagságában bekövetkező változásokat a gyulladás és a maxadilán terápia hatására, illetve 3D modellek segítségével elemeztük a szaruhártya struktúráját a különböző csoportokban. A kapott eredményeket rutin szövettani technikával is alátámasztottuk. A gyulladásos útvonalak feltérképezése céljából meghatároztuk 40 citokin expresszióját a különböző csoportokban. A keratitisz mértékét öt héttel a kísérlet kezdetétől a szakirodalomból ismert négyfokozatú pontrendszer segítségével makroszkóposan is elemeztük.

A szaruhártya centrális vastagsága 24 órával a gyulladás indukálását követően szignifikánsan nőtt, melyet a maxadilán kezelés szignifikánsan mérsékelte mind az OCT mérések, mind a rutin szövettan alapján. A maxadilán kezelés számos citokin és kemokin szintjének változása alapján módosította a gyulladásos folyamatok aktiválódását is. A keratitis makroszkópos értékelése is megerősítette eredményeinket, miszerint a maxadilán, az LPS-t kapott csoportban a keratitisz kialakulásának lehetőségét mérsékelte.

Eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy a PAC1 receptor ígéretes terápiás target lehet bakteriális keratitisz esetén.

Témavezetők: Dr. Váczy Alexandra egyetemi adjunktus, Prof. Dr. Reglődi Dóra egyetemi tanár

Növényi hormon hatásának vizsgálata iszkémiás retinopátiában

A retina elégtelen vérellátása következtében oxigénhiányos állapot jön létre, mely számos nagyon gyakori, látáskárosodáshoz vezető betegség kialakulásának az alapja, melyek hatékony kezelése jelenleg sem megoldott. Az abszcizinsav (ABA) egy fontos növényi hormon, amely emlős szövetekben is megtalálható. Irodalmi adatok alapján az ABA növeli a reaktív oxigén gyökök eliminálásáért felelős enzimek kapacitását, gyulladáscsökkentő hatású, azonban csak az utóbbi években került az érdeklődés középpontjába. Korábbi kísérleteinket folytatva célunk volt az ABA potenciális terápiás hatásának vizsgálata szemcsepp formájában, mely korábbi eredményeink alapján intravitreális injekcióként alkalmazva csökkentette az iszkémia következtében kialakult károsodás mértékét.

Jelen kísérletünkben iszkémiás retinopátia egérmodellt hoztunk létre unilaterális, végleges artéria carotis communis elzárással (UCCAO). A jobb oldali artériát izoláltuk, két helyen elkötöttük, majd a rekanalizáció megelőzése céljából az eret átvágtuk. Az állatok ezután napi kétszer ABA kezelést kaptak szemcsepp formájában. Két hét posztoperatív idő után gliális fibrilláris savas protein (GFAP) jelölést végeztünk, amellyel a szöveti stressz mértékéről kaptunk információt, illetve rhodopsin és arrestin jelölés segítségével a fotoreceptorok károsodását is elemeztük. Az aktív jelátviteli útvonalak feltérképezése céljából Western blot analízist végeztünk, valamint teljes retina preparátumokon a ganglionsejtek számát is meghatároztuk.

UCCAO hatására a GFAP expresszió megnőtt, melyet az ABA kezelés mérsékelte. Az iszkémiát követően pálcika degenerációt figyeltünk meg, melynek mértéke az ABA kezelés hatására csökkent. A ganglionsejtek számának csökkenését is részben kivédte az alkalmazott szemcsepp. Mindezek mellett az ABA gátolta az UCCAO hatására aktiválódó apoptotikus és gyulladásos jelátviteli útvonalakat (NF κ B, TNF α , BAX, PKC α).

Eredményeink alapján az ABA szemcsepp jótékony hatású lehet iszkémiás retinopátiában, melynek alátámasztására további vizsgálatok szükségesek.

Támogatta: PTE-KITEP-2023-297

Témavezetők: Dr. Váczy Alexandra egyetemi adjunktus, Dr. Atlasz Tamás egyetemi docens

P1 Patológia, Anatómia, Hisztológia, Morfológia, Igazságügyi orvostan I.

Oxigénhiányos állapotok rövid és hosszútávú következményeinek vizsgálata iszkémiás retinopátia egérmodellben

A retina elégtelen vérellátása oxigénhiányos állapothoz vezet, amely számos gyakori, látáskárosodáshoz vezető betegség alapja. Az elégtelen oxigénellátás kulcsfontosságú például az időskori makuladegeneráció, a glaukóma, a diabéteszes- és a koraszülött retinopátia kialakulásában. Ezen kórképek kezelése nem megoldott, illetve patomechanizmusa sem tisztázott. Ezek alapján célunk egy optimális iszkémiás retinopátia egérmodell létrehozása volt CD1-IGS egértörzsön, amely segítségével vizsgáltuk a károsodások idő-függését, különböző sejttípusok érzékenységét.

Különböző ideig tartó átmeneti (10perc: n=12; 13perc: n=14; 15perc: n=14; 20perc: n=18) bilaterális artéria carotis communis (BCCAO), illetve végleges egyoldali (n=17) artéria carotis communis elzárással (UCCAO) retinális iszkémiát hoztunk létre. A kapott adatokat áloperált kontrollcsoporthoz (n=18) viszonyítottuk. Optikai koherencia tomográfiával meghatároztuk a retina különböző rétegeinek vastagságát a beavatkozás előtt, illetve 3, 7, 14, 21, 28 nappal később. Az adatok standardizálását követően a konfidencia intervallumokat hasonlítottuk össze. Teljes retina preparátumon elemeztük a ganglionsejtek számát, eloszlását a centrális és perifériás régiókban, illetve az érhálózatot is vizsgáltuk a különböző csoportokban. Statisztikai analízisként nemparaméteres próbákat alkalmaztunk.

A vizsgált időszak alatt a retina számos rétegének vastagsága szignifikánsan változott a különböző ideig tartó iszkémia következtében, viszont ezen változások abszolútértéke jórészt kisebb mértékű volt. 4 héttel a beavatkozást követően a ganglionsejtek száma szignifikánsan csökkent a perifériás régióban a 20 perces BCCAO csoportban, míg az UCCAO csoportban a centrális és perifériás részekben egyaránt. Az érhálózat területének százalékos aránya növekedést mutatott a 20 perces BCCAO és az UCCAO csoportokban, mely alapján az érújdonképződés fokozódására következtetünk.

Eredményeink alapján a 20 percig tartó BCCAO alkalmas az iszkémia következményeinek idő-függő vizsgálatára, míg az UCCAO modellel új, lehetséges terápiás szerek tesztelhetők.

A jelen előadás alapjául szolgáló kutatást a Nemzeti Orvosbiológiai Alapítvány Nemzeti Tudósképző Akadémia Programja támogatta a Kulturális és Innovációs Minisztérium pénzügyi hozzájárulásával (FEIF/646-4/2021- ITM_SZERZ).

Témavezető: Prof. Dr. Reglődi Dóra intézetigazgató egyetemi tanár, Dr. Váczy Alexandra egyetemi adjunktus