

Oxidatív-nitratív stressz, poli(ADP-ribóz)polimeráz aktiváció és diagnosztikai jelentőségük
élettani és kóreltani folyamatokban.

Az oxidatív-nitratív (ON) stressz, és a következményes poli(ADP-ribóz)polimeráz (PARP) aktiváció jelenlétét, illetve valószínűsíthető kóroki szerepét számos megbetegedés kísérletes modelljében bizonyították, valamint egyes esetekben jelenlétüket klinikai körülmények között is igazolták. A PARP farmakológiai gátlószerei immár a klinikai kipróbálás stádiumában vannak daganatos és akut kardiovaszkuláris betegségekben. Ennek ellenére a tünetek kialakulása előtti megjelenésüket, illetve esetleges prediktív értéküket alig vizsgálták.

Vizsgálataink elsődleges célja olyan módszertan kidolgozása, melynek segítségével akár a klinikumban is hasznosítható szűrő- és prognosztikai vizsgálatok végezhetők. Ehhez először azonosítanunk kell azokat az elváltozásokat, melyekben az ON stressz és PARP aktiváció mérése prognosztikai értékkel bírhat. Ennek során gyulladásos, metabolikus és kardiovaszkuláris betegségek és elő-állapotaik kísérletes modelljeiben határozzuk meg a fenti paramétereket, és vizsgáljuk szerepüket a kórkép patogenezisében, illetve a tradicionális és új kezelési stratégiák hatásmechanizmusában.

Szűrővizsgálatok tekintetében fontos tényező, hogy a szükséges mintavétel a lehető legkisebb megterhelést jelentse a páciens számára. Ennél fogva az ON stressz és PARP aktiváció véralkotókból történő meghatározása kézenfekvő megoldásnak tűnik. Ehhez azonban feltétlenül szükséges az így meghatározott paraméterek és a lokális elváltozások közötti korreláció, illetve összefüggések vizsgálata.

Korábbi kísérletink során több olyan patológiás elváltozást vizsgáltunk, ahol immunhisztokémiai és áramlásos citometriai módszerekkel a PARP enzim aktivációját találtuk izolált keringő leukocitákban. Az aktiválódás mértéke jól követte a betegség súlyosságát és az esetleges terápia hatásának kialakulását. Mindezek alapján klinikai körülmények között határozzuk meg az ON stressz és PARP aktiváció jelenlétét, valamint véralkotókban mérhető szintjük esetleges prognosztikai jelentőségét a következő megbetegedésekben.

1. Prospektív klinikai vizsgálat során a terhesség 10-13. hetében a véralkotókban mérhető ON stressz és PARP aktiváció prediktív értékét vizsgáljuk olyan terhességi szövődményekben, mint a gesztációs diabétesz mellitusz, a preeclampsia és az intrauterin retardáció.
2. Krónikus szívelégtelenség esetében szívtranszplantáció során a recipienstől származó szív- és vérmintákban határozzuk meg az ON stresszt és PARP aktivációt, és tanulmányozzuk egymáshoz és egyéb, a betegség súlyosságát jelző paraméterekkel való kapcsolatukat.
3. IBD (inflammatory bowel disease) -ben szenvedő gyermekek véralkotóiban és a bélrendszerből származó biopsziákon határozzuk meg az ON stressz és PARP aktiváció mértékét, és vizsgáljuk, hogy az így mért paraméterek segítségével előrejelezhető-e a TNF α -gátló infliximab kezelés hatékonysága.

További célunk, mely szorosan összefügg az előbbiekkal, hogy jól reprodukálható, az egyes sejttípusokat elkülönítő módszert dolgozzunk ki a keringő leukocitákban mérhető PARP aktiváció mérésére, mely validálást követően alkalmas lehet rutinszerű diagnosztikai laboratóriumi meghatározásra.

Dr. Horváth Eszter Mária egyetemi tanársegéd,

SE Humán Élettani Intézet.

(2014-01-14)