

A vesefibrózis labor kutatási területei

A vesefibrózis következtében kialakuló krónikus veseelégtelenség (KVE) világszerte súlyos és egyre nagyobb jelentőségű egészségügyi probléma. A KVE betegek száma az újonnan regisztrált diabeteses esetekkel párhuzamosan évről-évre exponenciálisan növekszik, így manapság Európában 135 új vesebeteg/millió lakos incidenciával számolhatunk, ám ez a szám az Egyesül Államokban még magasabb. A progresszív vesefibrózis etiológiától (diabetes mellitus, hypertónia, stb.) függetlenül e vesebetegségek végső közös útja, mely akkor is tovább progrediál, ha a kiváltó tényező már megszűnt.

Bár az elmúlt évtizedekben a vesefibrózis mechanizmusának számos részlete vált ismertté (pl. a TGF- β kulcsszerepe e folyamatban), a részletes pathomechanizmus továbbra sem ismert, így hatékony gyógyszeres kezelés sem áll még rendelkezésre. A vesebetegségekkel gyakran szövődő myocardialis eltérések, és a myocardialis fibrózis pathomechanizmusa sok részletében szintén ismeretlen.

A jelenleg alkalmazott terápiák (pl. renin-angiotensin rendszer elemeinek gátlása, kombinációs szerek) a folyamatot nem képesek megállítani vagy visszafordítani, legfeljebb lassítani képesek a progressziót. Ugyanakkor a krónikus vesebetegségek (pl. diabeteses vagy hypertenzív nefropátia) progressziója gyakran eltérő az egyes betegekben, feltehetőleg a genetikai diverzitás és eltérő fogékonyság miatt. Jelenleg nem ismerjük azon molekuláris mechanizmusokat, melyek meghatározhatják a progresszió mértékét.

Kutatócsoportunk célja a krónikus vese- és myocardialis fibrózis pathomechanizmusának vizsgálata, a genetikai fogékonyságért felelős molekuláris mechanizmus(ok) feltárása, valamint újfajta lehetőségek keresése a diabeteses nefropátia terápiájában.

1. Jelenlegi futó kísérleti témák:

1.1. A TGF- β szerepe a glomerulosclerosis progressziójában

A transzformáló növekedési faktor- β 1 (TGF- β 1) multifunkcionális citokin, melynek fontos szerepe van a fibrózissal járó folyamatokban. Ismert, hogy a C57Bl6 (B6) egerek rezisztensek vesefibrózis kialakulására. CBA.B6-alb/TGF- β 1 transzgenikus egereken (TGF β) az inhomogén genetikai háttér (F2) miatt a vesefibrózis két fenotípusa (enyhe és súlyos) jelentkezik. A TGF β transzgent visszakereszteltük B6 genetikai háttérre 22 nemzedéken át, az így létrehozott kongenikus B6-TGF β egerekben viszont változatlanul magas TGF β szint mellett csak enyhe vesefibrózis alakult ki. Munkánk során TGF- β 1 transzgenikus és vad típusú egér törzsekben vizsgáljuk a vesefibrózis progresszióját. Célunk azon molekuláris mechanizmus feltárása, mely felelős lehet a genetikai háttér függvényében kialakuló súlyos vagy enyhe vesefibrózisért.

1.2. Genetikai háttér szerepének vizsgálata a TGF- β indukált myocardialis fibrózis pathomechanizmusában

A transzformáló növekedési faktor- β 1 (TGF- β 1) erős profibrotikus hatású citokin, melynek fontos szerepe van a myocardialis fibrózis kialakulásában és progressziójában. A TGF β transzgent C57Bl6 egerekre visszakereszteltük, és az így létrehozott kongenikus B6-TGF β egerek valamint BalbCxB6-TGF β , CBAxB6-TGF β és FVBxB6-TGF β egerek eltérő progressziójú cardialis fibrózisát hasonlítjuk össze. Célunk azon molekuláris mechanizmus feltárása, mely felelős lehet a genetikai háttér által meghatározott eltérő cardialis progresszióért.

1.3. TGF- β és ozmotikus stressz kölcsönhatása vese sejtekben in vitro és in vivo

Vese gyűjtőcsatorna sejtekben (IMCD) vizsgáljuk az osmotikus stressz hatását a TGF- β , valamint annak szignalizációban részt vevő molekulák expressziójára.

A TGF- β profibrotikus hatása régóta ismert, azonban arról keveset tudunk, hogy milyen

szerepe van a tubuláris osmoregulációban. A TGF- β jelen van a medullában, és a medulla gyűjtő csatorna sejtjeiben a Na⁺ transzportot gátolja. Hipotézisünk szerint az ozmotikus koncentráció befolyásolja a TGF- β expresszió mértékét a medulla gyűjtő csatorna sejtjeiben.

1.4. A relaxin szerepe 1-es típusú diabetesben

A relaxin az inzulinszerű növekedési faktortok családjába tartozó hormon, melynek antifibrotikus hatását számos in vitro és in vivo kísérlet bizonyította. A szérumban relaxin szint és az inzulin szenzitivitás korrelál egymással. Ezen túlmenően, 1-típusú diabeteses nőkben magasabb szérumban relaxin szintet mértek. Egyelőre azonban kevés adat áll rendelkezésre, hogy a relaxin hogyan befolyásolja a glükóz metabolizmust illetve a cukorbetegség progresszióját. Streptozotocin diabeteses, relaxin-1 transzgenikus és vad típusú egerekben hasonlítjuk össze a hiperglikémia progresszióját, valamint vizsgáljuk a máj szerepét az eltérő glükózháztartásban.

1.5. A relaxin szerepe diabeteses nephropathiában

Az antifibrotikus relaxin szérumban szintje és az inzulin szenzitivitás korrelál egymással. Feltételezzük, hogy a relaxin-1 nem csak antifibrotikus hatása révén, de a glükózháztartást módosító hatása segítségével is befolyásolja a diabeteses nefropátia progresszióját. Kísérletünkben streptozotocin diabeteses relaxin-1 transzgenikus és vad típusú egerekben vizsgáljuk a nephropathia progresszióját.

1.6. Foszfodiészteráz-gátlók alkalmazásának lehetőségei diabetesben

A diabeteses nephropathia kialakulásában fontos szerepe van a podocyták károsodásának és a magnövekedett phosphodiesterase-5 (PDE-5) enzimaktivitásnak, mely súlyosítja a diabetesre jellemző NO-cGMP útvonal működés zavarát. Újabb kísérleti eredmények alapján a PDE-5 gátlás lassíthatja a progressziót. Ugyanakkor nem ismert, hogy a podocyták milyen szerepet játszanak e folyamatban. Kísérletünkben szelektív PDE-5 gátlóval kezelünk diabeteses patkányokat, és vizsgáljuk a podocytákra gyakorolt hatását.

1.7. Guanilát-cikláz aktiváció hatásának vizsgálata diabeteses patkányokban

A diabeteses nephropathiát csökkent nitrogén monoxid (NO) termelés kíséri. Ugyanakkor a növekedett PDE aktivitás következtében csökken a cGMP szint, amely az NO effektor molekulája. Ismert, hogy a guanilát cikláz aktivációjával fokozható a cGMP szintje, így csökkenthető az NO hiány hatása. Kísérletünkben azt vizsgáljuk, hogy a guanilát cikláz aktiváció lassítja-e a diabeteses nephropathia progresszióját, valamint befolyásolja-e a podocyták károsodását.