

Metabolikus szabályozó gének expressziójának vizsgálata hipertrófiás kardiomiopátia patkánymodellben

Árva Hédi

SZTE TTIK Biokémiai és Molekuláris Biológiai Tanszék

arvahedi8@gmail.com

A világszerte vezető haláloknak számító szív- és érrendszeri kórképek egyik típusa a hipertrófiás kardiomiopátia (HCM), ahol a miofibrillumok méretének és számának növekedése miatt a kamrafal izomzata koncentrikusan megvastagszik. Kialakulásának elsődleges oka a kontraktilis apparátus fehérjeit kódoló gének mutációi, ugyanakkor a kórállapot krónikus volumenterhelés hatására is kialakulhat. A hipertrófiás szívben megfigyelhető mitokondriális diszfunkció, valamint a kardiomiociták megváltozott szubsztrát preferenciája révén a sejtek energetikai homeosztázisa is károsodik. A sejtek anyagcseréjének központi szabályozójaként számontartott AMP-aktivált protein-kináz (AMPK) az intracelluláris energiaszint függvényében a katabolikus útvonalak fehérjeinek foszforilálásával serkenti az ATP-generálással járó folyamatokat. A sejtek metabolikus aktivitása azonban további módosulhat, ha a kórállapotot hipertrigliceridémia súlyosbítja. Ezen folyamatok megértéséhez kezeletlen egészséges, valamint műtéti úton krónikus volumenterheléssel létrehozott hipertrófiás kardiomiopatiás patkányok szívének balkamra-szöveit vizsgáltuk. A HCM-es állatok egy-egy további csoportja triglicerid-etetésben, valamint a trigliceriddel egyidejűleg, a humán terápiában használatos fenofibrát-bevitelben részesült. Kísérleteink során RT-qPCR segítségével mRNS-szinten vizsgáltuk az AMPK és számos, az AMPK szabályozása alá eső, szénhidrát- és lipidanyagcserében résztvevő kulcsenzim expresszióját. Meghatároztuk a szöveti triglicerid- és koleszterinszinteket is az állatok balkamra-szövetmintáiban. Eredményeink arra utalnak, hogy bár a HCM kórállapot fennállása nem befolyásolta jelentősen az AMPK alegységek szívben kifejeződő izoformáinak és target génjeinek expresszióját, viszont a triglicerid-etetés, illetve a triglicerid mellett alkalmazott fenofibrát markánsan megemelte az AMPK katalitikus alegységének kifejeződését mindkét szívben kifejeződő izoforma esetében. A szénhidrát-anyagcsere kulcsenzimei közül a glikogén-szintáz expresszióját vizsgálva szignifikáns csökkenést tapasztaltunk hipertrigliceridémia hatására kezeletlen kontrollhoz képest, melyet a fenofibrát-kezelés tovább csökkentett, míg a foszfofruktokináz-2 expressziójában nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget az általunk vizsgált csoportok között. Szignifikáns különbséget a HMG-KoA-reduktáz, továbbá az acetyl-CoA-karboxiláz 1 lipidanyagcsere-kulcsenzimek expressziójában sem tapasztaltunk az általunk vizsgált csoportok között. Az AMPK katalitikus alegységének megemelkedett szintje hipertrigliceridémia esetén azzal magyarázható, hogy az anyagcsere glikolitikus irányba terelődése protektív hatású lehet a kórképben. A fenofibrát-kezelés képes a hipertrigliceridémia okozta expressziós eltolódásokat (Foszfofruktokináz-2, HMG-KoA-reduktáz) kompenzálni és ezzel párhuzamosan a szöveti triglicerid- és koleszterinszintet csökkenteni. Ezért a fenofibrát használata előnyös lehet a hipertrigliceridémiával súlyosított hipertrófiás kardiomiopátia terápiájában.