

Érrendszeri meszesedés a cukorbetegségben: a molekuláris mechanizmus feltérképezése és egy lehetséges megelőző terapia tesztelése

A cukorbetegség körében gyakoriak a szív- és érrendszer meszesedésével járó megbetegedések, amelyek a halálesetek többségéért felelősek, és a meszesedés megállítására jelenleg nincs gyógymód. Bizonyos genetikai rendellenességekben nagyon hasonló, az erek középső rétegét érintő meszesedés alakul ki. Csoportunkban két olyan fehérjét is vizsgálunk, amelyek működésének következtében megnő a vérkeringésben lévő pirofoszfát szintje. A pirofoszfát egy egyszerű természetes molekula, amelynek szerepe szervezetünkben a meszesedési folyamatok megakadályozása, de az élelmiszeriparban is használják állományjavítóként. Korábbi munkánkban kimutattuk, hogy a kóros meszesedési betegségek egér modelljeiben az egerek kezelése pirofoszfáttal megakadályozta a lágy szöveti meszesedést. Ezek alapján azt feltételezzük, hogy a pirofoszfát kezelés a cukorbetegség következtében kialakuló érrendszeri meszesedés megelőzésében is hatékony lehet, káros mellékhatások nélkül. Célkitűzésünk egyrészt a cukorbetegség következtében kialakuló meszesedés molekuláris hátterének vizsgálata, különös tekintettel az általunk vizsgált két fehérje esetleges szerepének meghatározására ezekben a folyamatokban, valamint a pirofoszfát kezelés hatékonyságának preklinikai tesztelése.

Kísérleteinkben "normál" (vad típusú) és az általunk vizsgálni kívánt két fehérjét kódoló génre hiányos egerekben cukorbetegséget váltunk ki egy olyan vegyülettel, amely az inzulin termelő sejteket pusztítja el, ennek következtében az egereknek megnő a vércukorszintje, ezért jó modellje ez a cukorbetegségnek. Az adott gén hiányát a kísérlet megkezdése előtt igazoljuk. Ehhez az egerek farkának végéből egy 1-2 mm-es darabot kell levágni, ebből a szövetből történik a gén jelentének vagy hiányának a kimutatása. A kísérlet során a vércukorszint méréséhez illetve a veseműködés vizsgálatához az egerek farokvénájából történik vérévétel. Túl magas vércukorszint esetén az egerek inzulin injekciót kapnak. A kísérlet végén az egereket altatásban termináljuk, és meghatározzuk az érrendszeri meszesedés mértékét, valamint a meszesedést befolyásoló gének és fehérjék kifejeződésének szintjét kontroll és pirofoszfáttal kezelt egerekben. Eredményeink segítenek megérteni a cukorbetegség súlyos szövődményének, a szív- és érrendszeri meszesedésnek a szabályozását, és igazolhatják a pirofoszfát kezelés hatékonyságát a meszesedés megakadályozásában.

A kísérletekhez mindig a minimálisan szükséges állatszámot használjuk. Ahol lehet, már korábban közölt adatokra (pl. dózis, módszer) támaszkodva tudjuk csökkenteni a szükséges állatszámot. A pirofoszfát kezelésről már ismert, hogy nincs mellékhatása. Ezt a molekulát az élelmiszeriparban állományjavítóként (ömlesztett sajtok, húsipari termékek, bébi ételek) használják. A tervezett kísérletekhez összesen körülbelül 150 db egérre lesz szükség.

A meszesedési folyamatokban részt vevő gének és fehérjék szerepének vizsgálata segít a cukorbetegségben bekövetkező érrendszeri meszesedés kialakulásának és szabályozásának megértésében, amely mind a kutatók, mind az orvosok számára lényeges. Az érrendszeri meszesedés szabályozásban szerepet játszó gének és molekuláris útvonalak azonosítása egyrészt fontos új ismeret, másrészt a pirofoszfát kezelés hatékonyságának bizonyítása a

diabetikus érrendszeri meszesedés megelőzésében egy biztonságos humán terápia kifejlesztéséhez vezethet.