

OTKA Nyilvántartási szám: F 042565

## SZAKMAI ZÁRÓJELENTÉS

Témavezető neve: Dr. Morschl Éva, majd 2004-től Dr. Kordás Krisztina

A téma címe: A konstitutív hem-oxigenáz enzim (HO-2) ösztrogének által szabályozott expressziójának és a keringési rendszer védelmi mechanizmusában betöltött szerepének vizsgálata patkányban

### A 2003 évi tervezetnek

**megfelelően *in vivo* és *in vitro* méréseket végeztünk, amelyekben a kutatási munkatervben foglalt valamennyi célkitűzésünket sikerült elérnünk:**

#### 1. *In vivo* méréseink során megállapítottuk, hogy

- 1.1. az általunk alkalmazott két kísérletes angina modellben a hímek és az ovariektomizált patkányok érzékenyebben szívizom iszkémiára, mint a nőstények, illetve a natív 17- $\beta$ -ösztradiollal és a szelektív ösztrogén-receptor modulátor raloxifennel szubsztituált ovariektomizált csoportok. A raloxifen tehát ösztrogén agonistaként viselkedik az általunk alkalmazott modellekben.
- 1.2. a hím és ovariektomizált állatok hajlamosabbak nagyobb vazopresszinre adott vérnyomásválasz létrejöttére, mint a nőstények, illetve a natív 17- $\beta$ -ösztradiollal és a raloxifennel szubsztituált ovariektomizált csoportok. A raloxifen ismételen ösztrogén agonistaként viselkedik az általunk alkalmazott modellben.

#### 2. *In vitro* méréseink során megállapítottuk, hogy

- 2.1. a hím és ovariektomizált nőstény állatok szívizomszövetében és aortájában a hem-oxigenáz enzim aktivitása szignifikánsan alacsonyabb, mint azt az intakt petefészekkel rendelkező nőstény csoportban észleltük.
- 2.2. kiegészítő – az OTKA kísérleti tervezetben nem szereplő, de a témához szorosan kapcsolódó - vizsgálatunkban megállapítottuk, hogy az aorta vazopresszinre kifejlődő kontrakciója nagyobb hím és ovariektomizált állatokban, mint a nőstényekben, illetve a natív 17- $\beta$ -ösztradiollal és a raloxifennel szubsztituált ovariektomizált csoportokban. A raloxifen ebben a modellben is ösztrogén agonista tulajdonságú.

Eredményeinkről az Endocrine Society 2003-as éves gyűlésén (Philadelphia), a Magyar Hypertonia Társaság 2003-as éves konferenciáján (Budapest) és a Semmelweis Egyetem 2003-as éves TDK konferenciáján számoltunk be, ahol Egresits József szekciójában III. helyezést ért el

A fenti vizsgálatok anyagáról két kézirat elbírálása jelenleg folyamatban van az Eur. J. Pharmacol., valamint a Life Sciences nemzetközi folyóiratokban. Érdemi döntés körülbelül 1-2 hónap elteltével várható.

Az OTKA támogatással végzett kísérleti tapasztalatairól Egresits József VI. éves orvostanhallgató diplomamunkáját elkészítette, majd megvédte.

### A 2004 évi tervezetnek

**megfelelően *in vivo* és *in vitro* méréseket végeztünk, amelyekben a kutatási munkatervben foglalt valamennyi célkitűzésünket sikerült elérnünk, illetve kiegészítő kísérleteket végeznünk, ahol a hem-oxigenáz (HO) enzim expressziójának nemi ciklustól való függését tanulmányoztuk:**

#### 1. *In vivo* méréseink során megállapítottuk, hogy

- 1.1. az általunk alkalmazott két kísérletes angina modellben a hímek és az ovariektomizált (OVX) patkányok érzékenyebbek szívizom iszkémiára, mint a nőstények, illetve a natív 17- $\beta$ -ösztradiollal és a szelektív ösztrogén-receptor modulátor raloxifennel szubsztituált OVX

csoportok. A hem-oxigenáz (HO) gátló ón-protoporfirin kezelés hatására a szívizom iszkémia súlyosbodik valamennyi csoportban. Nőstényekben és hormonkezelt állatokban a súlyosbodás mértéke jelentősebb, mint OVX vagy hím patkányokban.

## **2. *In vitro* méréseink során megállapítottuk, hogy**

- 2.1. a hím és OVX nőstény állatok szívizomszövetében és aortájában a HO enzim aktivitása szignifikánsan alacsonyabb, mint azt az intakt petefészekkel rendelkező nőstény, illetve ösztrogén vagy raloxifene kezelt OVX nőstényekben észleltük.
- 2.2. A HO-2 enzim expressziója jelentősebb nőstény állatok szívében és aortájában, mint hímelekben. A HO-2 enzim expresszióját az OVX csökkenti. Az ösztrogén vagy raloxifen kezelés OVX patkányban a HO-2 enzim expresszióját a nőstények értékére állítja vissza.
- 2.3. Nőstény patkányok szívében a HO-2 és, meglepetésre, a HO-1 enzim expressziója függ a ciklustól. Ösztrozis fázisban mindkét expresszió nagyobb, mint diösztruzsban.

Az OTKA támogatással végzett tudományos munkája alapján Egresits József nappali tagozatos PhD ösztöndíjat nyert a Semmelweis Egyetem Gyógyszertudományi Doktori Iskolájába, illetve 2004-ben elnyerte a Semmelweis Egyetem Kiváló Diákköröse kitüntetését, és a Beznák Aladár Emlékéremet és Jutalomdíjat.

Eredményeinkről a Szegedi Tudományegyetem TTK 2004 évi Diákköri Konferenciáján is beszámoltunk, ahol Molnár Zita III. helyezést ért el, illetve Priger Petra dékáni dícséretben részesült. Mindkét hallgató továbbjutott az OTDK-ra, ahol dícséretben részesültek.

## **A 2005 évi tervzetnek megfelelően**

**in vivo és in vitro méréseket végeztünk, amelyekben a kutatási munkatervben foglalt valamennyi célkitűzésünket sikerült elérnünk, illetve kiegészítő kísérleteket végeznünk, ahol a hem-oxigenáz (HO) enzim és nitrogénmonoxid (NO) szintáz enzim interakcióját vizsgáltuk a mikrocirkuláció integritása fenntartásában, illetve a NOS expresszió nyálmirigy gyulladásban betöltött szerepét tanulmányoztuk.**

### **1. *In vivo* méréseink során megállapítottuk, hogy**

- 1.1. Hím állatok hajlamosabbak vaszkuláris endoteliális diszfunkció kialakulására, mint a nőstények. Az endotoxémia korai (kompenzált) fázisában HO vagy NO gátló alkalmazásával csak hím állatokban alakult ki vaszkuláris endoteliális diszfunkció, míg a nőstényekben nem. A HO és NO enzimrendszerek együttes blokkolása azonban a nőstényekben is vaszkuláris endoteliális diszfunkcióra vezetett, amely mértéke megegyezett a hím állatokban észlelttel. A HO és NO rendszerek pozitív interakcióban vesznek részt a vaszkuláris endotélium integritása fenntartásában, ahol az ösztrogének által közvetített HO és NO up-regulációnak valószínűleg fontos szerepe van.
- 1.2. Endotoxin adagolása után patkány parotisban NO indukció és gyulladás jön létre. Az NO túlprodukción azonban nem befolyásolja a parotis acinus sejtek amiláz szekrécióját sem bazális sem stimulált körülmények között. Az endotoxin direkt, NO-független módon csökkenti a parotis acinus amiláz termelését.

### **2. *In vitro* méréseink során megállapítottuk, hogy**

- 2.1. a hím és OVX nőstény állatok Langendorf szív készítményei vazopresszin-kiváltotta perfúzió csökkenése nagyobb az intakt petefészekkel rendelkező nőstény, illetve ösztrogén vagy raloxifene kezelt OVX nőstényekben észlelnél. HO enzim gátló hatására a perfúzió csökkenés valamennyi csoportban súlyosbodott.

Az OTKA támogatással végzett tudományos munkája alapján Dr. Nemcsik János nappali tagozatos PhD hallgató a Semmelweis Egyetem Gyógyszertudományi Doktori Iskolájában maximális pontszámmal védte "A nitrogénmonoxid, az ösztrogén, a thrombocyta aktiváló faktor és a vazopresszin kölcsönhatásai a kardiovaszkuláris védelmi mechanizmusokban patkányban" című disszertációját, és PhD fokozatot szerzett.

Az OTKA támogatással végzett munkája alapján Pósa Anikó és Horváth Krisztina a Pécsen rendezett Országos Tudományos Diákköri Konferencián II. és Külön Díjakat kaptak.

**A 2006 évi tervzetnek megfelelően végeztük, amelyben a kutatási munkatervben foglalt célkitűzéseinket sikerült elérnünk, illetve kiegészítő kísérleteket végeznünk, ahol a hem-oxigenáz (HO) enzim szerepét vizsgáltuk a bél nyálkahártya integritása fenntartásában.**

**1. *In vivo* méréseink során megállapítottuk, hogy**

1.1. A patkány vastagbélében a trinitrobenzén szulfon sav (TNBS) nyálkahártya károsodást okoz, amellyel szemben a hem-oxigenáz enzim induktív formája (HO-1) védelmi szerepet tölt be. A HO-1 enzim gátlása súlyosbítja, míg indukciója enyhíti a bélkárosodást. Az 5-amino szalicilsav TNBS-szel szembeni védelmi szerepében is jelentős szerepet tölt be a HO-1 enzim indukció.

Az OTKA támogatással végzett tudományos munkája alapján Dr. Barta Adrienn nappali tagozatos PhD hallgató a Semmelweis Egyetem Fogorvos Tudományi Doktori Iskolájában 93% teljesítménnyel védte "Az amiláz szekréció patkány parotisban" című disszertációját, és PhD fokozatot szerzett.

Az OTKA támogatással végzett munkája alapján Pósa Anikó és Dr. Egresits József a Balatonfüreden rendezett Országos Kardiológiai Konferencián Ifjúsági Külön Díjakat kaptak.