

## **Dr. Mózes Miklós PhD**

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 Egyesült Államokban még magasabb. A progresszív vesefibrózis etiológiától (diabetes mellitus, hypertónia, stb.) függetlenül a 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- $\beta$  kulcsszerepe a 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- $\beta$ szerepe a glomerulosclerosis progressziójában**

A transzformáló növekedési faktor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) multifunkcionális citokin, melynek fontos szerepe van a fibrózissal járó folyamatokban. Ismert, hogy a C57Bl6 (B6) egerek rezisztensek vesefibrózis kialakulására. CBA.B6-alb/TGF- $\beta$ 1 transzgenikus egereken (TGF $\beta$ ) az inhomogén genetikai háttér (F2) miatt a vesefibrózis két fenotípusa (enyhe és súlyos) jelentkezik. A TGF $\beta$  transzgént visszakereszteltük B6 genetikai háttérre 22 nemzedéken át, az így létrehozott kongenikus B6-TGF $\beta$  egerekben viszont változatlanul magas TGF $\beta$  szint mellett csak enyhe vesefibrózis alakult ki. Munkánk során TGF- $\beta$ 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- $\beta$ indukált myocardialis fibrózis pathomechanizmusában**

A transzformáló növekedési faktor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) erős profibrotikus hatású citokin, melynek fontos szerepe van a myocardialis fibrózis kialakulásában és progressziójában. A TGF $\beta$  transzgént C57Bl6 egerekre visszakereszteltük, és az így létrehozott kongenikus B6-TGF $\beta$  egerek valamint BalbCxB6-TGF $\beta$ , CBAxB6-TGF $\beta$  és FVBxB6-TGF $\beta$  egerek eltérő progressziójú cardiális fibrózisát hasonlítjuk össze.

Célunk azon molekuláris mechanizmus feltárása, mely felelős lehet a genetikai háttér által meghatározott eltérő cardiális progresszióért.

### 1.3. TGF- $\beta$ és ozmotikus stressz kölcsönhatása vese sejtekben in vitro és in vivo

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

A TGF- $\beta$  profibrotikus hatása régóta ismert, azonban arról keveset tudunk, hogy milyen szerepe van a tubuláris osmoregulációban. A TGF- $\beta$  jelen van a medullában, és a medulla gyűjtő csatorna sejtjeiben a Na<sup>+</sup> transzportot gátolja. Hipotézisünk szerint az ozmotikus koncentráció befolyásolja a TGF- $\beta$  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 glükózházartásban.

### 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 glükózházartást módosító hatása segítségével is befolyásolja a diabeteses nefropátia progresszióját. Kísérletünkben streptozotocin diabeteses relaxin-1 transzgenikus és vad típusú egerekben vizsgáljuk a nephropathia progresszióját.

## 2. Vesefibrózis kutatócsoport tagjai:

1. Dr. Mózes Miklós PhD, témavezető (CV, [publikációs jegyzék](#), [Researcher ID](#))
2. Dr. Kökény Gábor PhD, témavezető (CV, [publikációs jegyzék](#), [Researcher ID](#))
3. Dr. Fang Lilla, PhD hallgató
4. Szoleczki Petra, Msc, PhD hallgató
5. Mikóné Fazekas Krisztina, laboratóriumi szakasszisztens
6. Udri Ágnes, állatgondozó

## 3. Vesefibrózis laboratórium felszereltsége

- 3.1 GMO SPF állatház
- 3.2 Sejttenyésztő laboratórium (lamináris fülke, inkubátorok, invert mikroszkóp, stb)
- 3.3 Transzgenikus és molekuláris biológiai laboratórium
  - 3.3.1 Nukleinsav és fehérje gélfuttató rendszerek
  - 3.3.2 GeneGnome chemilumineszcens detektor, G-Box géldokumentációs rendszer
  - 3.3.3 Phosphorimager
  - 3.3.4 Elektroporátor
  - 3.3.5 Real-time PCR
- 3.4 Hisztológiai és immunhisztokémiai laboratórium
  - 3.4.1 Leica DMR HC fény- és fluoreszcens mikroszkóp
  - 3.4.2 Képanalizáló és kiértékelő software (ImagePro Plus)

3.4.3 Sztereomikroszkóp

3.4.4 Mintaelőkészítő, festőkádak, rázógépek, inkubátor, stb.

#### **4. Legfontosabb kísérleti módszerek**

4.1 Állatok kezelése, genotipizálása

4.2 Vese műtétek (uninefrektómia, 5/6 nefrektómia, egyoldali uréter lekötés (UUO))

4.3 Szövetani vizsgálatok, immunhisztokémia

4.4 Molekuláris biológiai vizsgálatok (PCR, qPCR, Western blot)

4.5 Sejtenyésztés (IMCD, Hep2, podocyta)

4.6 DNS klónozás, promóter assay

4.7 ELISA vizsgálatok (TGF- $\beta$ , relaxin)

4.8 Vértémi vizsgálatok (glukóz, urea, kreatinin)

4.9 Vizelet fehérje meghatározás