

Asociácia indukovanej hyperhomocysteinémie s ischemicko-reperfúznym poškodením mozgu potkana

Mária Kovalská^{1,2}, Martina Pavlíková¹, Monika Kmet'ová¹, Marian Adamkov², Ján Lehotský¹

¹Ústav lekárskej biochémie, ²Ústav histológie a embryológie, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Malá Hora 4, 03601 Martin
kovalskaM@post.sk

Ischemické poškodenie buniek je kľúčovým faktorom patologického poškodenia tkaniva. Navyše, ischemické ochorenia CNS patria k vedúcim príčinám morbidita v priemyselných krajinách. Ischemická tolerancia indukovaná preconditioningom je dôležitým fenoménom, ktorý paradoxne adaptuje tkanivo k subletálnej, krátkotrvajúcej ischémii, čo vedie k vzrastajúcej tolerancii tkaniva k letálnej ischémii [1]. Na druhej strane, zvýšená hladina homocysteínu (Hcy) v plazme spôsobuje hyperhomocysteinémiu (hHcy), ktorá predstavuje jeden z faktorov, ktoré môžu priebeh ischemickej-reperfúzie (IR) poškodenia nepriaznivo ovplyvniť. Z klinického hľadiska sa u postihnutých pacientov vyskytujú patologické zmeny, najmä v kardiovaskulárnom a centrálnom nervovom systéme [2]. Je známe, že zmeny v intracelulárnych signalizačných dráhach sú súčasťou mechanizmu poškodenia/protektie pri IR inzulte. Doteraz však nie je presne známe ako signálna transdukčná MAPK dráha a ERK a p38 proteíny, ako súčasť tejto signalizačnej cesty, môže viesť k prežívaniu neurónov po inzulte.

V našich experimentoch sme sledovali zmeny v MAPK dráhe po globálnej mozgovej ischémii s IR, IPC a po indukovanej hHcy v mozgu potkanov. Zvieratá boli rozdelené do 4 skupín. Prvým dvom bol po dobu 2 týždňov subkutálne podávaný Hcy. Po uplynutí tejto doby bol všetkým 4 skupinám navodený model globálnej ischémie. 1 a 3 skupine potkanov bola aplikovaná 15 min letálna ischémia s následnou reperfúziou 1 h, 3 h a 24 h a 72 h (IR). Ostatným dvom bola aplikovaná 5 min subletálna ischémia (IPC) a po dvoch dňoch im bola aplikovaná 15 min letálna ischémia s rovnakou dobou reperfúzie ako skupine 1 a 3. Imunohistochemická rovnako ako Western blotová analýza identifikovali ERK a p38 proteíny v postihnutej oblasti mozgu. Pri IPC sme zaznamenali signifikantný nárast hladiny ERK proteínov a počet ERK+ buniek a pokles hladiny p38 a počet p38+ buniek s rastúcim intervalom reperfúzie. Pri hHcy skupine sme identifikovali signifikantný pokles hladiny ERK proteínov, čo naznačuje, že zvýšená hladina ERK proteínov a znížená hladina p38 proteínov v cytoplazme pravdepodobne vedie k prežívaniu vulnerabilných neurónov po inzulte. IPC ovplyvňuje post-translačné zmeny v neurálnom tkanive ako súčasť adaptácie tkaniva v odpovedi na preischemický podnet. Naše výsledky dokazujú, že IPC a hHcy vplyvajú na post-translačné zmeny ERK a p38 proteínov v mozgu potkana. Tiež poukazujeme na široký záber pôsobenia adaptačného mechanizmu MAPK signálnej transdukčnej dráhy v tkanive po IR inzulte. Naše výsledky tiež rozširujú poznatky o mechanizmoch regulácie post-translačných zmien v intracelulárnych MAPK dráhach aj v odpovedi na IPC.

Podporované: VEGA 0049/09, VVCE 0064/07 a UK-10/2010.

[1]. Lehotský, *Gen.Physiol.Biophys*, **2009**, 28, 104–113.

[2]. Matté, *Int. J. Devl. Neuroscience*, **2009**; 27, 337–344.