

Lágyzöveti meszesedés kialakulása és potenciális terápiája gyakori és ritka öröklődő betegségekben

Kutatásvezető:

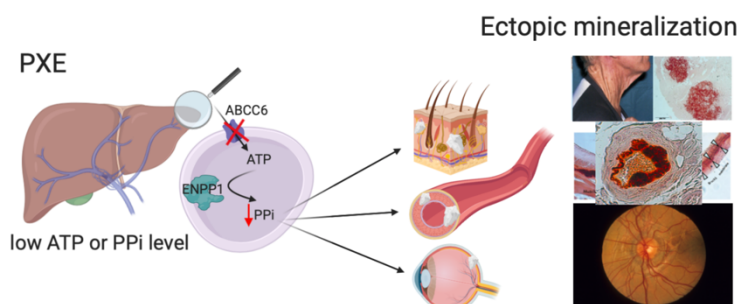
Szeri Flóra, PhD

Genom Stabilitás Kutatócsoport

Enzimológiai Intézet

Természettudományi Kutatóközpont

1117 Budapest, Magyar tudósok krt. 2.



A lágy szövetek (pl. érfalak, kötőszövetek, porcok) meszesedése patológiás jelenség, amely sok népbetegség kórképében megtalálható. Ugyanakkor a lágyzöveti meszesedés ritka öröklődő betegségek esetében is előfordul, és ott egyszerűbben vizsgálható. Mára ezen monogén betegségek vizsgálatából részben ismert az rendszer, amelynek finoman összehangolt működése lehetővé teszi a folyamat precíz térbeli és időbeli szabályozását. Ismert, hogy a lágyzöveti meszesedés kivédésében kiemelt szerepe van az ABCC6 fehérjének. Munkánkban más csoportokkal kollaborációban bemutattuk, hogy ez a fehérje főként a májban fordul elő és fiziológias szerepe az ATP kijuttatása a sejtekből a véráramba. A vérben az ATP AMP-re és pirofoszfátra (PPi) bomlik, amely utóbbi a lágyzöveti meszesedés egyik fő gátlószere. Az ABCC6 fehérjét kódoló gén inaktíváló mutációi tehát alacsony vér PPi szinttel járnak és a pseudoxanthoma elasticum (PXE) nevű kötőszöveti betegséget okozzák.

A lágyzöveti meszesedés gyógyítására jelenleg nem létezik terápia. Nemrégiben sikerült áttörést elérni a szájon át adott PPi vérszintet helyreállító kezeléssel, mellyel állatmodellben lecsökkentettük a kóros meszesedést¹. Kísérleteinkből arra következtettünk, hogy létezik egy kulcsfontosságú, méhen belüli mechanizmus, amely az utódokban képes a későbbi lágyzöveti meszesedés megakadályozására. Ezen újonnan felfedezett jelenség vizsgálatára állatmodellt alkalmazunk, amelyben az anyai és magzati faktorok szisztematikus vizsgálatát végezzük el kísérletes élettani és biokémiai módszerek ötvözésével.

Szeretnénk megérteni továbbá, hogy az ABCC6 pontosan milyen molekuláris mechanizmussal végzi az ATP sejtekből való kijuttatását, ehhez helyspecifikus mutagenézist, emlős sejtes expressziót és biokémiai/sejtbiológiai módszereket használunk. Tervezzük egy - több mint 1500 FDA által elfogadott gyógyszer-molekulát tartalmazó - molekulakönyvtár tesztelését ABCC6 mutánsokon, amellyel PXE-s betegeknek kívánunk allél-specifikus terápiát kínálni.

A PPi szerepe a lágyzöveti meszesedéssel járó gyakori betegségekben tisztázatlan, ennek felderítése másik kiemelt célunk.

A fenti témákba szakdolgozat, diplomamunka illetve TDK keretében be lehet kapcsolódni a jelentkező egyéni érdeklődése, előképzettsége valamint időbeosztása függvényében.

Jelentkezés önéletrajzzal és motivációs levéllel: szeri.flora@ttk.hu

¹ Dedinszki, D*, Szeri, F*, Kozak, E., Pomozi, V., Tokesi, N., Mezei, T. R et al. (2017). Oral administration of pyrophosphate inhibits connective tissue calcification. EMBO Mol Med, 9(11), 1463-1470. *equal contributions