

Cím: Kardioprotekció kalcium-ionofór indukálta extracelluláris vezikulákkal

Hambalkó Szabolcs¹, Pelye Csilla¹, Nagy Csilla¹, Fazakas Enikő¹, Kiss Bernadett¹, Mateja Mancek-Keber², Ferdinandy Péter^{1,3}, Giricz Zoltán¹

1 Semmelweis Egyetem Farmakológia és Farmakoterápiás Intézet, Budapest

2 National Institute of Chemistry, Ljubljana, Slovenia

3 Pharmahungary Csoport, Szeged

Bevezetés: A távoli kondicionálás egy olyan kardioprotektív eljárás, amely védelmet nyújt a szívét érő iszkémia/reperfúziós károsodás ellen, és ami számos klinikai helyzetben alkalmazható. Az extracelluláris vezikulákról (EV-k) bizonyították, hogy részt vesznek a kardioprotekció közvetítésében a Toll-like receptorokon (TLR-ek) keresztül. A kardioprotekcióban szintén bizonyították a TLR-ek átmeneti aktiválásának és azok downstream mediátorának a TNF α -nak szerepét. Azonban mivel az EV-k vérből történő izolálása megfelelő tisztaságban és állatkísérletekhez szükséges mennyiségben jelenleg is kihívás, a vérből származó, TLR-eket indukáló EV-k valószínűleg nem lesznek jövőbeli terápiás eszközök alapjai. Ezért kísérletünk célja egy olyan sejtes modellrendszer megalkotása volt, melyből TLR-ek indukálására képes, kardioprotektív EV-k nyerhetők jól reprodukálható módon.

Módszerek: Az EV-k kibocsátását HEK293 sejtekből a kalcium-ionofór A23187 indukáltuk. Az EV-ket ultracentrifugálással izoláltuk és dinamikus fényszórással, valamint atomi erő mikroszkóppal karakterizáltuk. A TLR-ek indukálását luciferáz eljárással mértük HEK293 sejtekben, valamint a TNF α és IL6 qPCR-rel H9c2 kardiomioblaszt sejtekben. Az izolált EV-k által kiváltott kardioprotekciót H9c2 sejtekben vizsáltuk calcein-AM festéssel 16h szimulált iszkémia és 2h reperfúzió után.

Eredmények: A HEK293 sejtek kalcium-ionofór hatására jelentős mennyiségű EV-t bocsátanak ki. Az EV-k indukálták a TLR-4-et és annak downstream szignalizációját, és a kardioprotekcióban érintett hem-oxigenáz enzim expresszióját HEK293 és H9c2 sejtekben. Azonban a H9c2 sejtek szimulált iszkémia/reperfúzió által indukált nekrozisát az izolált EV-k nem mérsékeltek.

Konklúzió: Annak ellenére, hogy a kalcium-ionofór hatására felszabaduló EV-k indukálták a TLR-4 és a TNF szignalizációt, azok nem csökkentik az iszkémia indukálta sejtelhalást, ami arra utal, hogy az EV-k által kiváltott kardioprotekcióhoz más útvonalak aktiválása is szükséges.