Az SZTE Kutatóegyetemi Kiválósági Központ tudásbázisának
kiszélesítése és hosszú távú szakmai fenntarthatóságának megalapozása
a kiváló tudományos utánpótlás biztosításával”

ÚJ SZÉCHENYI TERV

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Tudományos előadás

2013. június 5.

A kynurenin rendszer szerepe az amyotrophiás lateral sclerosis (ALS) pathomechanizmusában

Dr. Tar Lilla

UNIVERSITAS SCIENTIARUM SZEGEDIENSIS · SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM

TÁMOP-4.2.2/B-10/1-2010-0012 projekt

MAGYARORSZÁG MEGÚJUL

A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

Amyotrophiás lateral sclerosis (ALS)

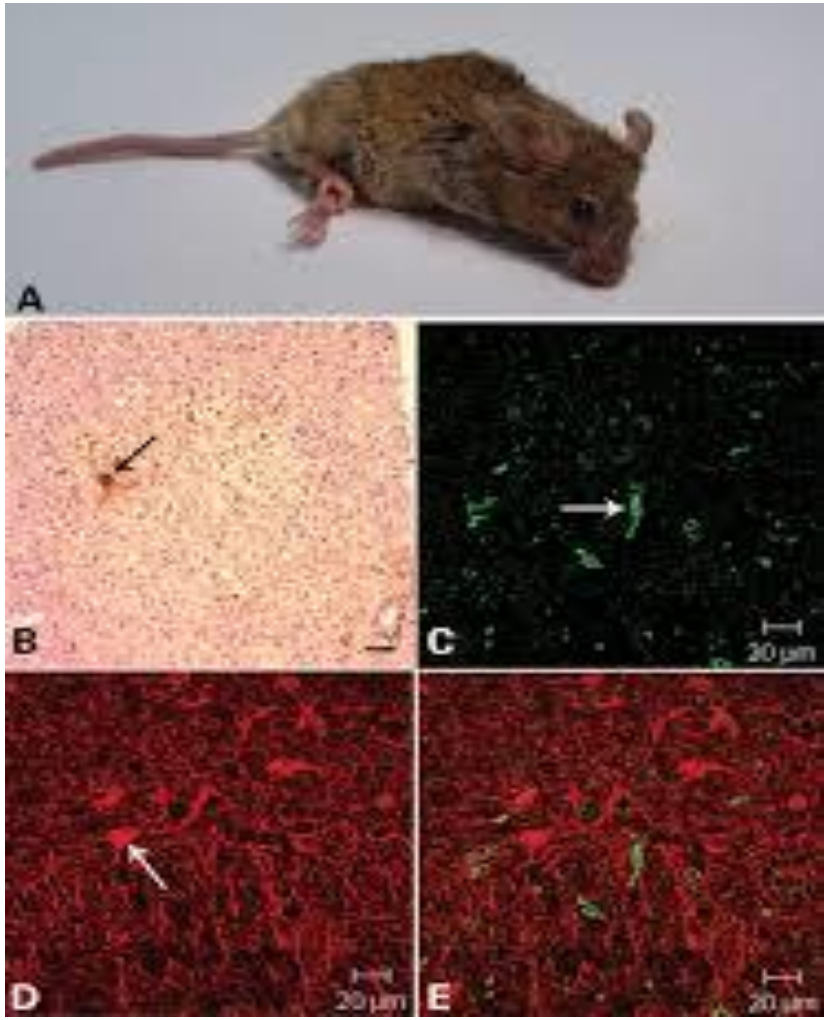
- Neurodegeneratív - Specifikusan a motor neuronok pusztulását előidéző kórkép
- Előfordulása:
  - 45-65 éves korban
  - Magyarországon évente körülbelül 500 új beteget diagnosztizálnak
- Következmény: globális izomsorvadás, 3-5 éven belül letális kimenetel

Amyotrophiás lateral sclerosis (ALS)

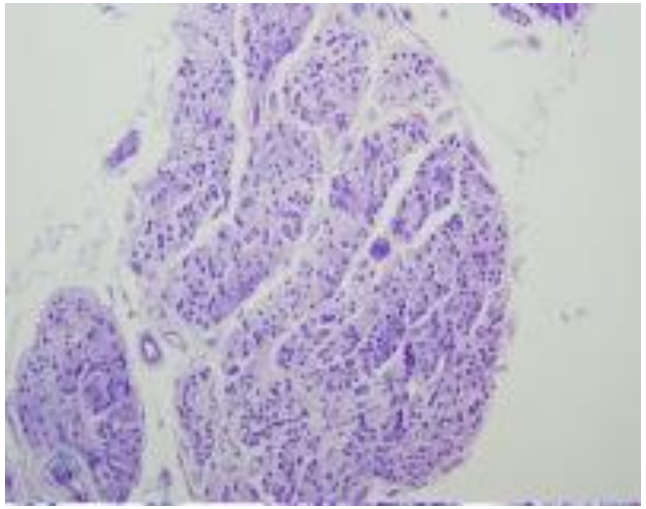
- Pathomechanizmusa: többfele teória letezik – közös kimenetel: idegsejt apoptosis
  - Mitochondrialis károsodás
  - Mikrotubulus működési zavar
  - Oxidatív stressz – szabad gyökök
- 10%: familialis (2% SOD1 mutáció – állatkísérletes model)
- 90%: sporadikus
- Therapia: Jelenleg egyetlen, antiglutamaterg szer ismert (Riluzol) – 3-6 hónappal képes meghosszabítani az élettartamot

1. Az amyotrophiás lateral sclerosis (ALS) transzgenikus állatkísérletes modelljének megismerése, feltérképezése, magatartásvizsgálatok

- Transzgenikus állatmodellek
  - SOD1
  - FUS
- Életkornak megfelelő, a humán klinikai tünetekhez hasonló kép
- Mozgáskoordinációs, kognitív funkciók vizsgálata
- Képalkotó (MRI) eljárással in vivo morfológia tanulmányozása

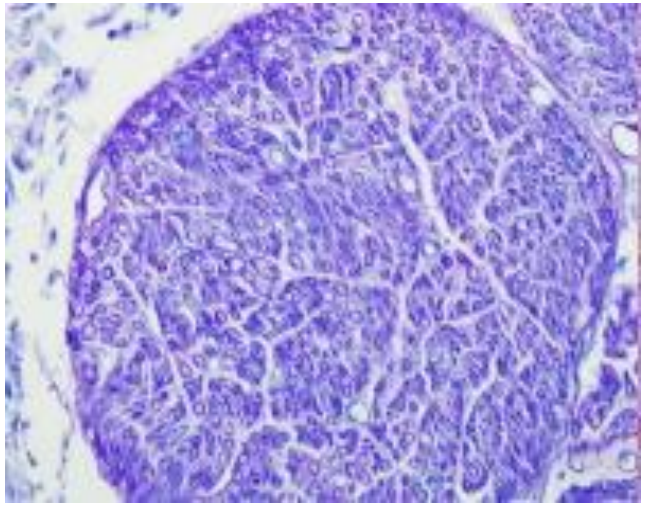


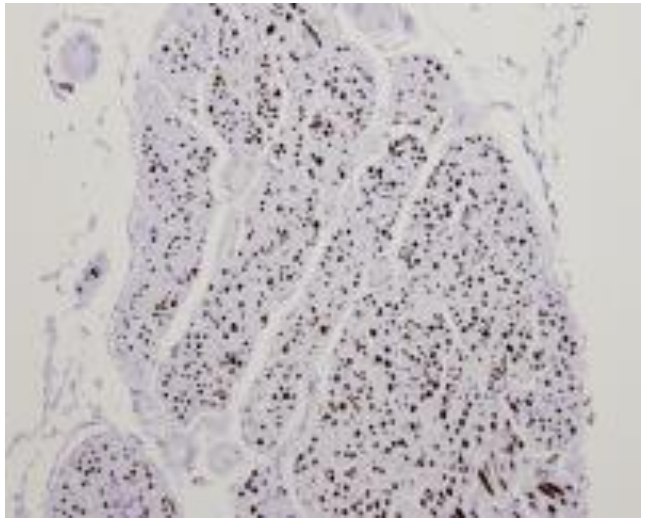
2. Szövettani vizsgálatok (immunhisztokémiai és fluoreszcens festések elvégzése – HE, GFAP, Luxol fb., NFP)



1. Amyotrophic lateral sclerosis. Histologic features of markedly degenerated anterior spinal nerve root (cross section) with extensive demyelination. (Luxol fast blue-periodic acid-Schiff stain, ×40)

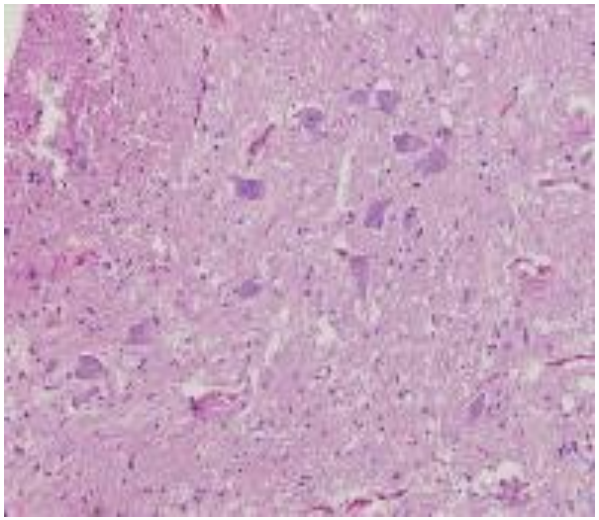
– 2. Amyotrophic lateral sclerosis. Histologic features of unremarkable posterior nerve root. Compare with previous image showing markedly degenerated anterior spinal nerve root (cross-section) with extensive demyelination. (Luxol fast blue-periodic acid-Schiff stain, ×40)



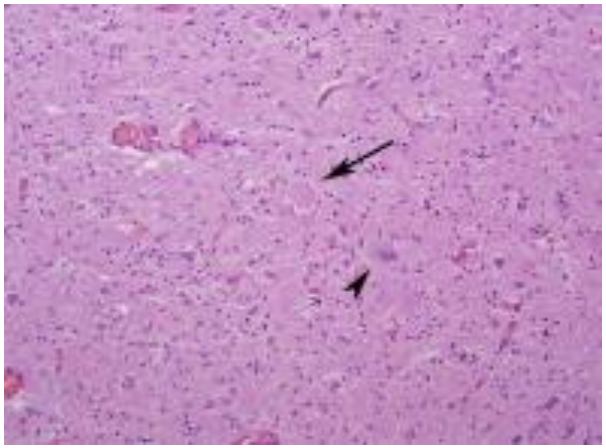


3. Amyotrophic lateral sclerosis. Neurofilament protein (NFP) immunohistochemistry shows diffuse loss of both small- and large-diameter axons in this atrophic anterior nerve root. (NFP immunohistochemical stain, ×40)

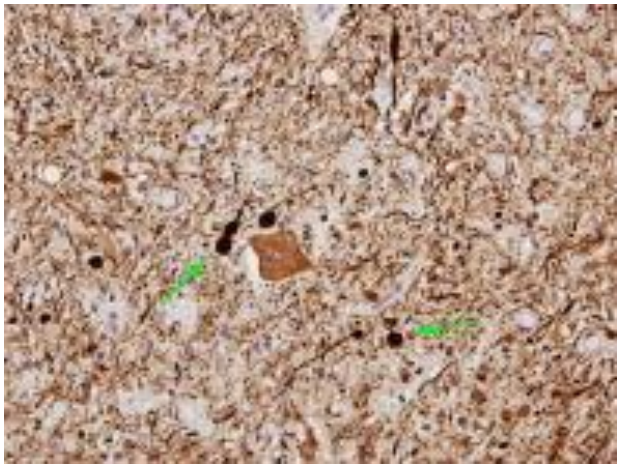
4. Amyotrophic lateral sclerosis. Immunohistochemically, both small- and large-diameter axons are well-preserved in posterior nerve root, in contrast to previous image, where diffuse loss of both small- and large-diameter axons is seen in atrophic anterior nerve root. (Neurofilament protein immunohistochemical stain, ×40)



2. Szövettani vizsgálatok (immunhisztokémiai és fluoreszcens festések elvégzése – HE, GFAP)

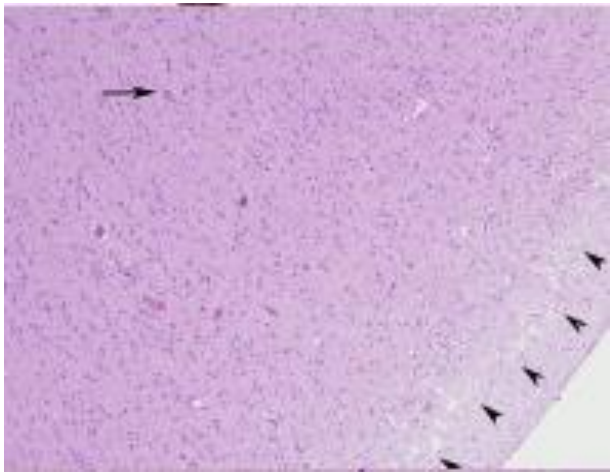


1. Amyotrophic lateral sclerosis. Histology shows residual anterior horn cells filled with abundant lipofuscin pigments (arrowhead) and of axonal spheroids (arrow) in very gliotic lumbar anterior horn. (Hematoxylin and eosin stain, ×200)



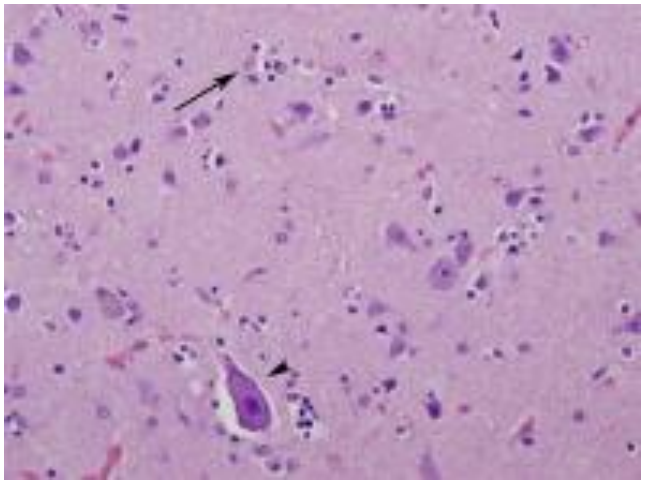
2. Amyotrophic lateral sclerosis. Neurofilament protein (NFP) immunohistochemistry labels rare residual neurons and scattered axonal spheroids (arrows) in lumbar anterior horn. (NFP immunohistochemical stain, ×400)

3. Amyotrophic lateral sclerosis. Precentral gyrus (primary motor cortex) shows diffuse cortical gliosis highlighted with glial fibrillary acidic protein (GFAP) immunostain. (GFAP, ×40)

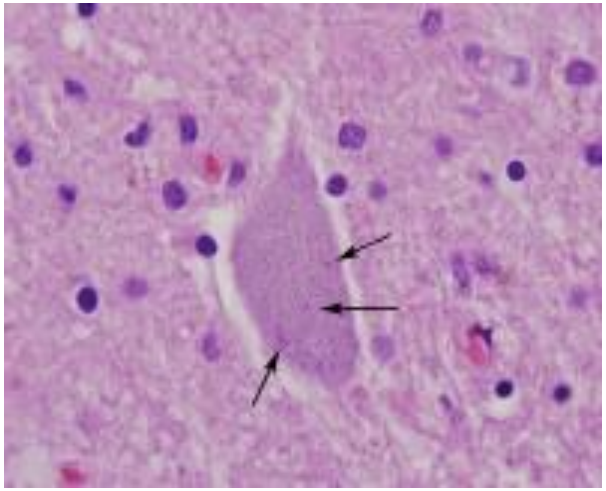


4. Amyotrophic lateral sclerosis. Precentral gyrus (primary motor cortex) shows diffuse superficial cortical spongiosis (arrowheads) and residual Betz cells (arrow). (Hematoxylin and eosin stain, ×20)

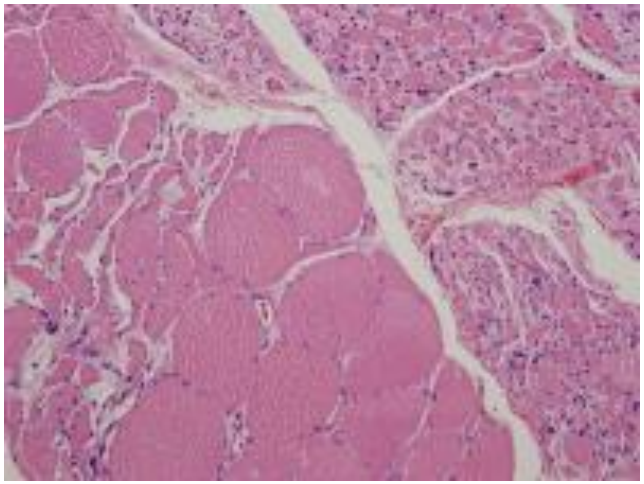
2. Szövettani vizsgálatok (immunhisztokémiai és fluoreszcens festések elvégzése – HE, GFAP, NFP, Myosin hc.)



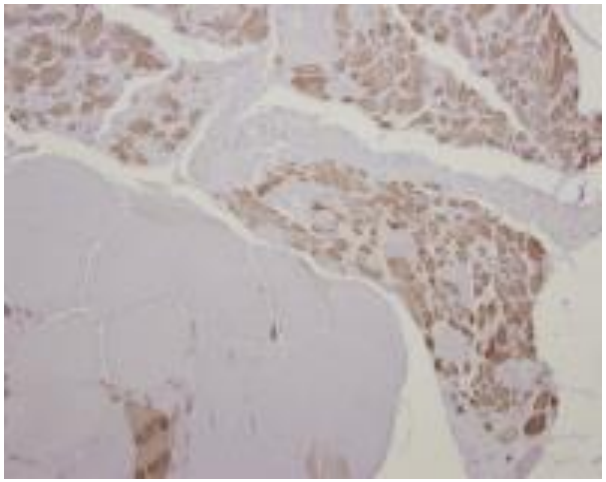
1. Amyotrophic lateral sclerosis. Precentral gyrus (primary motor cortex) shows loss of neurons, associated astrogliosis, shrunken neuron (arrowhead), and features suggestive of neuronophagia (arrow). (Hematoxylin and eosin stain, ×400)



2. Amyotrophic lateral sclerosis. Cytopathology of affected spinal motor neurons. Bunina bodies are small eosinophilic inclusions arranged in group or in small beaded chains that are present in residual neurons (arrows). (Hematoxylin and eosin stain, ×400)



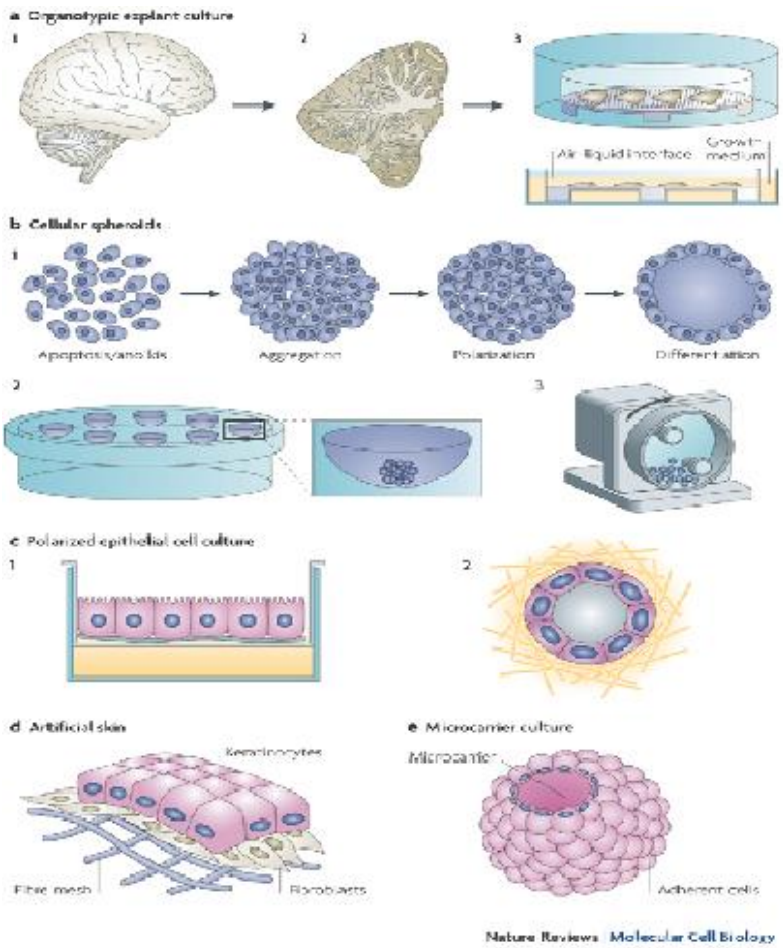
3. Amyotrophic lateral sclerosis. This muscle biopsy shows neurogenic atrophic changes, with clumps of pyknotic nuclei, large group (fascicular) atrophy, hypertrophic fibers, and scattered angulated atrophic fibers. (Hematoxylin and eosin stain, ×100)



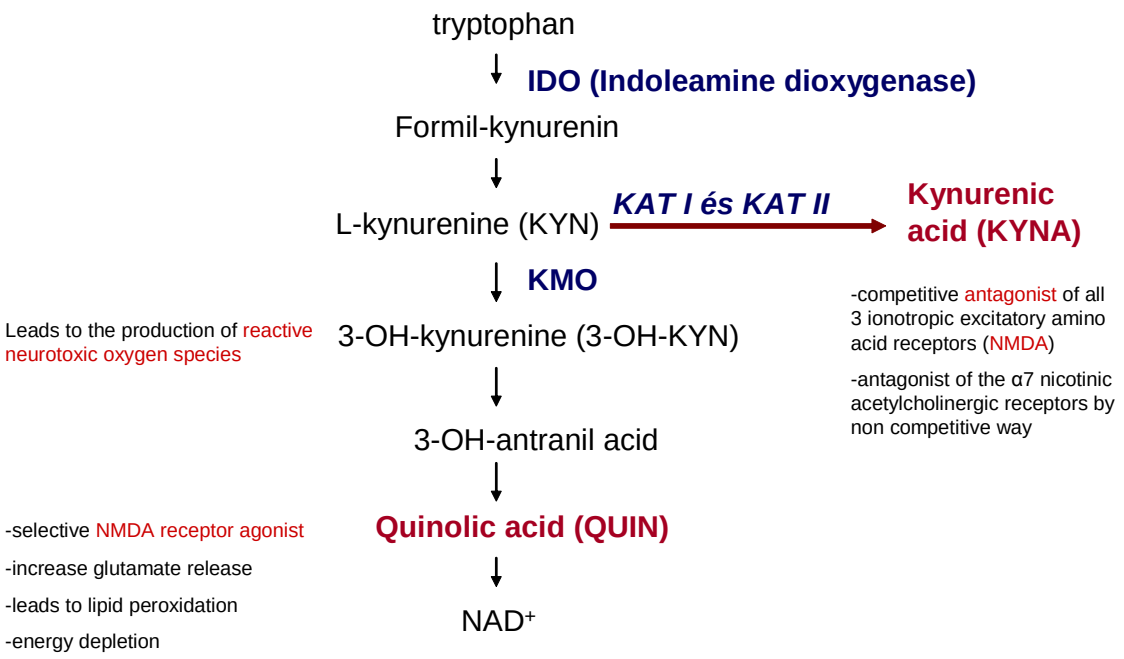
4. Amyotrophic lateral sclerosis. This muscle biopsy shows neurogenic atrophic changes with fiber type grouping. (Fast myosin heavy chain immunostain, ×100)

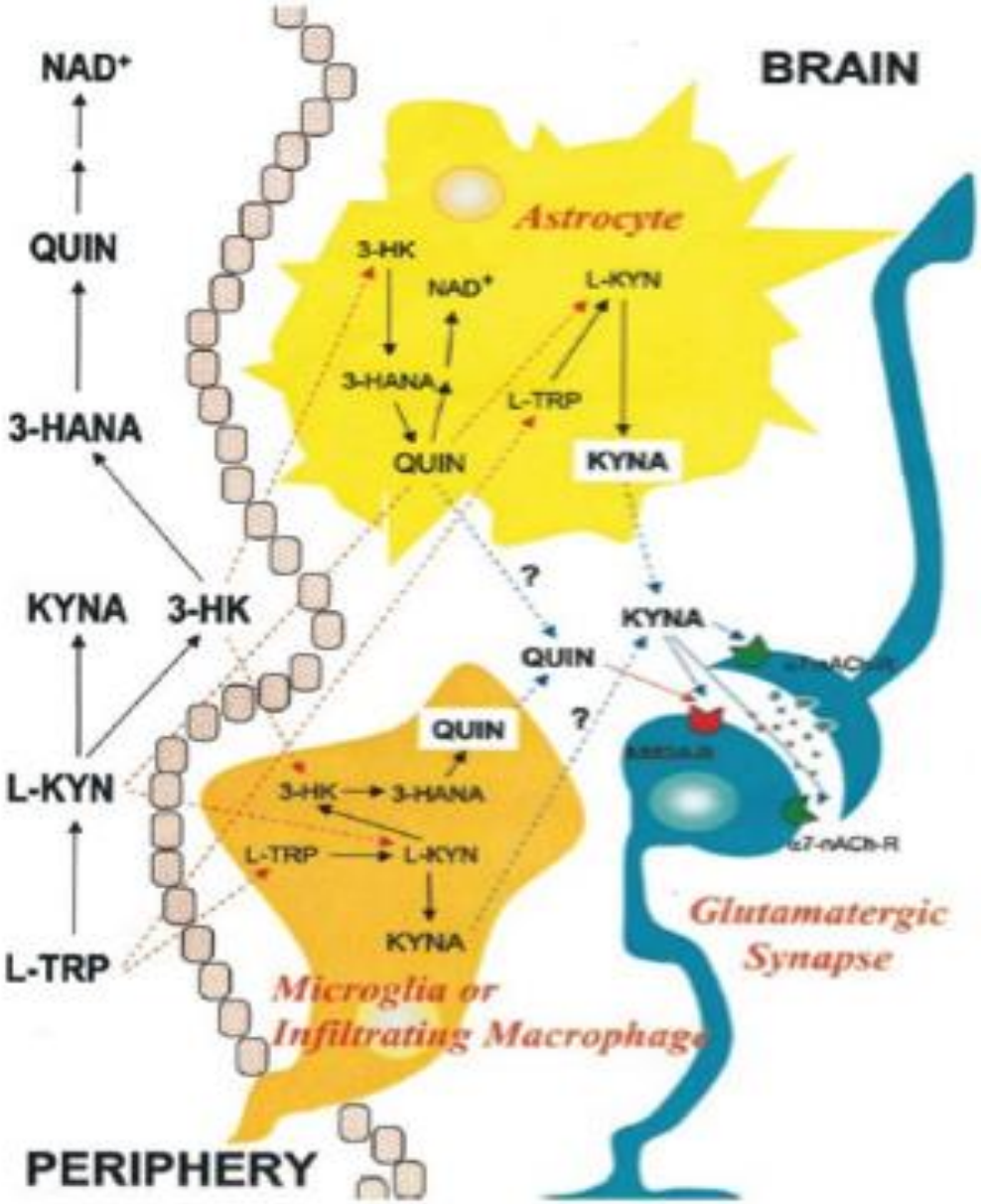
3. Szövettenyészeten különböző központi idegrendszeri sjetek (neuron, microglia, astroglia) vizsgálata
4. A kinurénsav, illetve a kinurénsav analógok hatásának tesztelése a fenti modellekben és kísérletekben.

- Idegrendszeri sejtek kipreparálása egérembrióból
- Sejttenyészet kialakítása, fenntartása (megfelelő számú és minőségű sejt eléréséhez)
- Megfelelő aktivátorok és inhibítorok hatásának tesztelése (ld: továbbiakban a kinurenin rendszer vizsgálatánál)



4. A kinurénsav, illetve a kinurénsav analógok hatásának tesztelése a fenti modellekben és kísérletekben.




NAD+
BRAIN
QUIN
Astrocyte
3-HK
NAD+
L-KYN
3-HANA
L-TRP
3-HANA
QUIN
KYNA
?
KYNA
3-HK
KYNA
QUIN
?
QUIN
L-KYN
3-HK
3-HANA
L-TRP
L-KYN
KYNA
L-TRP
Glutamatergic
Synapse
Microglia or
Infiltrating Macrophage
PERIPHERY

Project(távlati tervek):
The role of the kynurenine pathway metabolites on microglial activation

- KYNA: neuroprotective, mainly produced in astrocytes
- QUIN: neurotoxic, mainly produced in microglia
- Neuroinflammation → activation of KP metabolites, IDO (rate limiting enzyme of the pathway) upregulation
- There is an active uptake and release (exchange) of the different KP metabolites between asytrocytes and microglia as the enzyme profile is different, but it remains unknown whether they just “passivly” metabolize them or also react for them.

Köszönöm a figyelmet!

A projekt az Európai Unió támogatásával,
az Európai Szociális Alap
társfinanszírozásával valósul meg.