

# **A vénás eredetű lábszárfekély genetikai hátterének vizsgálata**

Ph.D. tézisek összefoglalása

**Dr. Nagy Nikoletta**

**Témavezető**

**Dr. Széll Márta**

**tudományos főmunkatárs**

Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika  
Szegedi Tudományegyetem, SZEGED

2007.

Az ismeretlen eredetű, krónikus lábszárfekély jelentős probléma a mindennapos bőrgyógyászati gyakorlatban. Habár számos, már azonosított tényező játszik szerepet a lábszárfekélyes betegek esetében tapasztalt elhúzódó sebgyógyulás etiológiájában, a betegség pontos patogenezise mindeddig nem pontosan ismert. Célul tűztük ki lábszárfekélyes betegekben az elhúzódó sebgyógyulás esetleges genetikai hátterének tanulmányozását.

A szöveti homeosztázis fenntartásában fontos szerepet játszanak a fibroblaszt növekedési faktorok (FGF), melyek hatásaikat transzmembrán tirozin-kináz receptorokon, ún. fibroblaszt növekedési faktor receptorokon fejtik ki (FGFR). E család egyik tagja az FGFR2, erről a génről alternatív splice mechanizmus révén két egymást kölcsönösen kizáró izoformája keletkezik: a keratinocita növekedési faktor receptor (KGFR) és bakteriálisan expresszált kináz (BEK). Sérülés esetén mindkét variáns szerepet játszik a sebgyógyulásban. Kísérleteihez az FGFR2 gén jelenleg ismert 509 pontmutációja (single nucleotide polymorphism = SNP) közül ötöt választottunk ki az Applied Biosystems adatbázisából, melyek biológiai hatása mindeddig nem ismert, azonban lokalizációjuk alapján feltehetően szerepet játszanak az FGFR2 működésének szabályozásában. Polimeráz láncreakció (PCR) során mutációs-specifikus TaqMan próba segítségével vizsgáltuk az FGFR2 gén polimorfizmusait. A vizsgált SNP-k közül a kódoló régiókban (exon 5: 103A→G, Thr→Met; és exon 6: 64C→T), a 6. intronban (91C→T) és a promoterben (2753T→C) található SNP-k nem mutattak szignifikáns különbséget allélgyakoriságaik alapján (Chi<sup>2</sup> p>0.05) a fekélyes és az egészséges

egyének közt, azonban a 3' nem transzlálódó régió (3' UTR) polimorfizmusa (2451A→G) esetében tapasztalt allélgyakorisági különbségek szignifikánsnak bizonyultak ( $\chi^2$   $p < 0,01$ ) a lábszárfekélyes és az egészséges egyének között.

A tumor nekrozis faktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) olyan gyulladáscsökkentő citokin, melyet elsősorban makrofágok és endothelsejtek fejeznek ki. Ismert, hogy a TNF- $\alpha$  komplex szerepet játszik számos biológiai folyamatban, mint a lipid metabolizmus, inzulin rezisztencia, véralvadás és a sebgyógyulás folyamata. Wallace et al. (2006) igazolták, hogy a TNF- $\alpha$  -308-as pozícióban lévő (G→A) promotor SNP-je szerepet játszik a vénás eredetű lábszárfekély etiológiájában az ausztráliai populációban. PCR-RFLP módszerrel megvizsgáltuk a TNF- $\alpha$  (-308G→A) SNP mutáns alléljának (A allél) gyakoriságát magyar lábszárfekélyes és kontroll egyének között. Vizsgálati eredményeink szerint szignifikáns összefüggés van a vénás eredetű lábszárfekély és a TNF- $\alpha$  (-308G→A) SNP között ( $\chi^2$   $p < 0,05$ ), azonban ez az összefüggés jelentősen függ a vizsgálatba bevont obese egyének számától.

Feltételezzük, hogy az FGFR2 gén 3' UTR régiójában elhelyezkedő SNP megváltoztathatja az FGFR2 génről átíródó mRNS-ek stabilitását, csökkent KGFR és/vagy BEK fehérje mennyiséget, receptorális diszfunkciót és elhúzódó sebgyógyulást okozva. Egy másik lehetséges mechanizmus a vénás eredetű lábszárfekély kialakulásában a TNF- $\alpha$  -308 SNP A alléljának jelenléte, habár adataink szerint ez az SNP elsődlegesen az obezitással mutat asszociációt, és a vénás eredetű lábszárfekélyel csak másodlagosan függ össze.