

K67895 OTKA záró beszámoló

Prof. Dr. Túri Sándor

SZTE Gyermekgyógyászati Klinika, Szeged

Az OTKA kutatásunk során a hipertónia kialakulásával, patomechanizmusával, terápiájával foglalkozó témákban kutattunk. Eredményeinket **11 nemzetközi újságban** elfogadott cikkben közzétettük, összesen **18,64 impakt faktor** értékben. A kutatási témákon mellett a kutatással kapcsolatos metodikák bevezetésével két metodikai cikk is született, illetve számos magyar illetve nemzetközi konferencián és absztraktban is közzétettük eredményeinket.

Az egyes témákban elért eredményeink részletes ismertetése:

Endothelin-1 és endotheliális nitric oxide synthase gén polymorphismusok esszenciális és obezitás indukált magasvérnyomásos serdülőkben

Kutatásunkban az endothelin-1 /ET-1 G+5665T (Lys198Asn)/ és eNOS /T-786C promoter és a 4-es intron 27-bp repeat/ gének polimorfizmusát vizsgáltuk serdülőkben, különböző kór eredetű hipertóniákban. Szignifikáns eltérést találtunk az ET-1 polimorfizmus G/T genotípus megoszlásában az esszenciális és az obezitás indukált magas vérnyomásos csoportok között. Erős kapcsolatot találtunk az ET-1 és a BMI (body mass index) között, ami alapján feltételezhető hogy vizsgált polimorfizmus szerepet játszik az obezitás indukálta magas vérnyomás kialakulásában. A két vizsgált eNOS polimorfizmusban nem találtunk szignifikáns eltéréseket a vizsgált beteg csoportokban, ezek alapján valószínűleg a vérnyomás szabályzás finom mechanizmusaiiban vehet részt. Eredményeinket az *Acta physiologica Hungarica* című folyóiratban közzétettük (2007)

Eritropoezisstimuláló hatóanyagok és az oxidatív stressz kapcsolata hemodializált betegekben

A krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek kardiovaszkuláris rizikójának emelkedésében (több más kockázati tényezőn túl) az oxidatív stressz jelentős szerepet játszik. Az oxidatív stressz mértéke a vesefunkció romlásával együtt növekszik, a hemodialízis kezelése pedig ismétlődő oxidatív hatást jelenthetnek. Az eritropoezis-stimuláló ágensek (ESA) a hematopoezisre, és ezen keresztül indirekt módon a vasháztartásra és az antioxidánsokra kifejtett hatásuk révén befolyásolhatják az oxidatív markerek szintjét. Cikkünkben áttekintjük az ESA-készítmények hemodializált betegekben történő alkalmazásával kapcsolatos ismereteket az oxidatív stresszre gyakorolt hatások fényében. Korábbi és újabb kutatási eredmények alapján foglalkozunk az ESA kezelés jellemzői (ESA típusa és adagolási rendje, a terápia időtartama, a kezelés megszakítása) és az oxidatív stressz összefüggésével. Eredményeinket a *Hypertonia és Nephrologia* című folyóiratban közzétettük (2010).

Mikrovaszkuláris reaktivitás vizsgálata normál testsúlyú, túlsúlyos és obez hypertoniás serdülőkben

A mikrovaszkuláris reaktivitást iontoforézis teszt [endothel-dependens vazodilatátor (acetilkolin) és endothel-independens vazodilatátor (nitroprusszid-nátrium)], valamint 44°C-os melegítési teszt segítségével vizsgáltuk az alkaron a perfúzió változását követő laser Doppler flowmetry módszerrel. Az obez hypertoniás és a normál testsúlyú hypertoniás csoportban az endothel-independens mikrovaszkuláris reaktivitás csökkenését tapasztaltuk, a túlsúlyos hypertoniásokban nem volt eltérés. Az endothel-dependens reaktivitás nem tért el egyik betegcsoportban sem. Az oxidált/redukált glutation hányados szignifikánsan emelkedett volt mindhárom csoportban. Nem volt eltérés a vvt malondialdehidszintben és a vvt szuperoxid dizmutáz aktivitásban. A plazma alfa-tokoferol/triglicerid hányados az obez hypertoniásokban alacsonyabb, míg a vvt kataláz aktivitás a túlsúlyos hypertoniásokban magasabb volt. *Eredményeinket a Journal of Pediatrics folyóiratban közöltük (2010).*

Eritropoetin kezelés és oxidatív stressz kapcsolata uraemiás patkánymodellben: az eltérő adagolási rend szerepe

Három, 5/6-nephrectomián (NX) átesett állatcsoportot [darbepoetin alfával (DA) nem kezelt (NX kontroll); hetente DA-val kezelt; kéthetente kétszeres dózisu DA-val kezelt], valamint egy áloperált állatcsoportot vizsgáltunk (n=18-18). A vizsgálat 10. hetében a DA-kezelést felfüggesztettük. A 12 hetes követés alatt kéthetente oxidált és redukált glutation szint (GSSG, GSH), hemoglobinszint (Hb) és reticulocytaszám meghatározása történt. A 12. héten vvt malondialdehid és antioxidáns enzimaktivitás meghatározásra került sor. Az NX-et követően a Hb-szint és a reticulocytaszám csökkent, de az oxidatív stressz nem nőtt. A vizsgálat 8. hetére a DA-val kezelt két csoportban a Hb-szint normalizálódott és az oxidatív stressz csökkent, ellentétben az NX kontrollokkal. A 12. hétre (DA nélkül) a három NX csoportban kissé nőtt a GSSG/GSH hányados. Az eltérő adagban és gyakorisággal adagolt DA ekvivalens hatást fejtett ki az oxidatív stresszre és az eritropoezisre NX patkányokban. *Eredményeinket a Pediatrics Nephrology folyóiratban közöltük (2010).*

11-16 éves serdülők vérnyomás és BMI értékeinek nemzetközi összehasonlítása

Keresztmetszeti vizsgálatunkban 14290 11-16 éves serdülő adatait dolgoztuk fel. A vérnyomásmérést nemzetközi ajánlásoknak megfelelően, hitelesített, automata vérnyomásmérővel végeztük.

Vizsgálatainkban a vérnyomás és a testtömeg között találtuk a legszorosabb korrelációt, ezért meghatároztuk az obesitás előfordulását is. A túlsúly és az obesitás előfordulása 23,4% (3347 serdülő-IOTF kritérium). Összehasonlító vizsgálatunkban a magyar, olasz és izraeli arab serdülők vérnyomás-értékei magasabbak, mint a kínai és gánai kortársaiknak. A magyar serdülők (11-16 éves) átlagosan magasabbak és testtömegük is nagyobb, mint az török kortársaiknak, ennek megfelelően magasabb átlagos vérnyomást is mértünk. A kor előrehaladtával a különbségek csökkennek.

Az általunk is tapasztalt regionális különbségek a morfometriai adatokban, a genetikai háttérben, eltérések az étkezési- és más kulturális szokásokban mind szerepet játszhatnak a gyermekkori vérnyomás variabilitásában. Ez ismételten megerősíti, hogy szigorú körültekintés mellett érdemes minden populációnak (etnikai és földrajzi értelemben is) meghatározni a saját referencia értékeit, valamint fontos a serdülők vérnyomás- és testtömeg-monitorozása. *Eredményeinket a Molecular and Cellular probes folyóiratban közöltük (2011).*

IV-es típusú kollagén (Col IV) nephropathiák: a vékony bazális membrán nephropathiától az Alport syndromáig

7 familiáris haematurias (FHU), valamint szövettannal is alátámasztott 6 VBMN-s és 7 AP-s beteg családjában vizsgáltuk a tünetek öröklődését az A3 (CA11, D2S401), A4 (HaeIII RFLP), és A5 (DXS456, B6, 2B20) gének markereivel, és ALFexpressII elektroforézissel. Egy-egy gén és a tünetek kapcsoltságát LOD score számítással erősítettünk meg, vagy zártuk ki. A3/A4 markerekkel szegregálódott (öröklődött) a haematuria 2 FHU-s és 3 AP-s családban (25%, LOD: 0.2-3.5 között). XD-AP-t valószínűsítettünk A5 génmutációval 9 családban (45%, LOD: 0.43-4.2 között). Nem tudtunk LOD-t értékelni 2 FHU-s és 2 AP-s családban (19%). 2 FHU-s családban kizártuk a tünetek öröklődésének a 2-es, és az X kromoszómához köthetőségét is. A Col IV nephropathiák genetikai hátterének ismerete fontos a korrekt diagnózishoz, genetikai tanácsadáshoz. *Eredményeinket a Molecular and Cellular probes folyóiratban közöltük (2011).*