

EXTRACELLULÁRIS VEZIKULÁK

szerepe a kardiovaszkuláris kórképekben



AZ ELŐADÁS FELÉPÍTÉSE



I. Kardiovaszkuláris rendszer áttekintése és jelentősége

II. Kardiovaszkuláris rendszer és extracelluláris vezikulák **KAPCSOLATA**

1. Fiziológias keringő extracelluláris vezikula mintázat

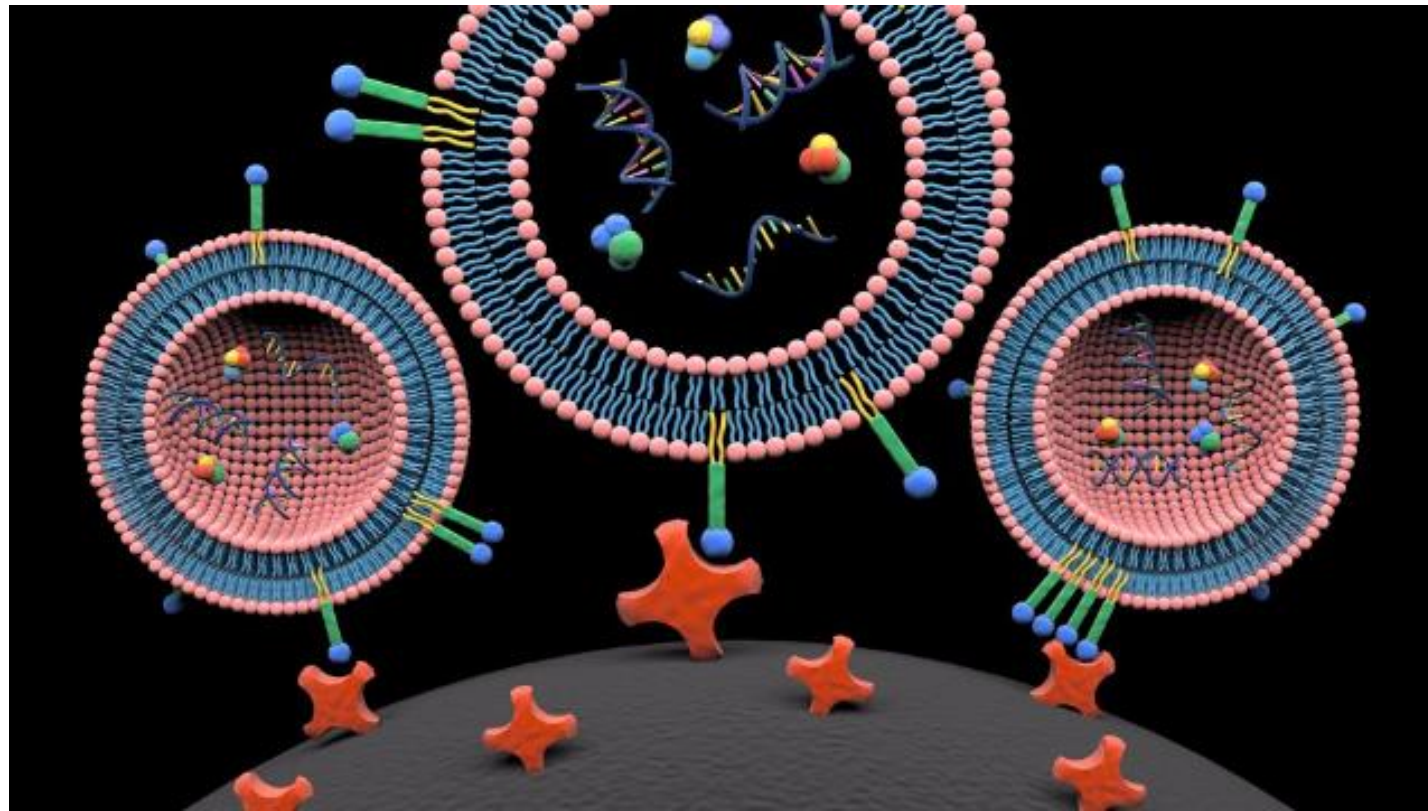
2. EV, mint kóroki tényező

3. EV, mint korai biomarker

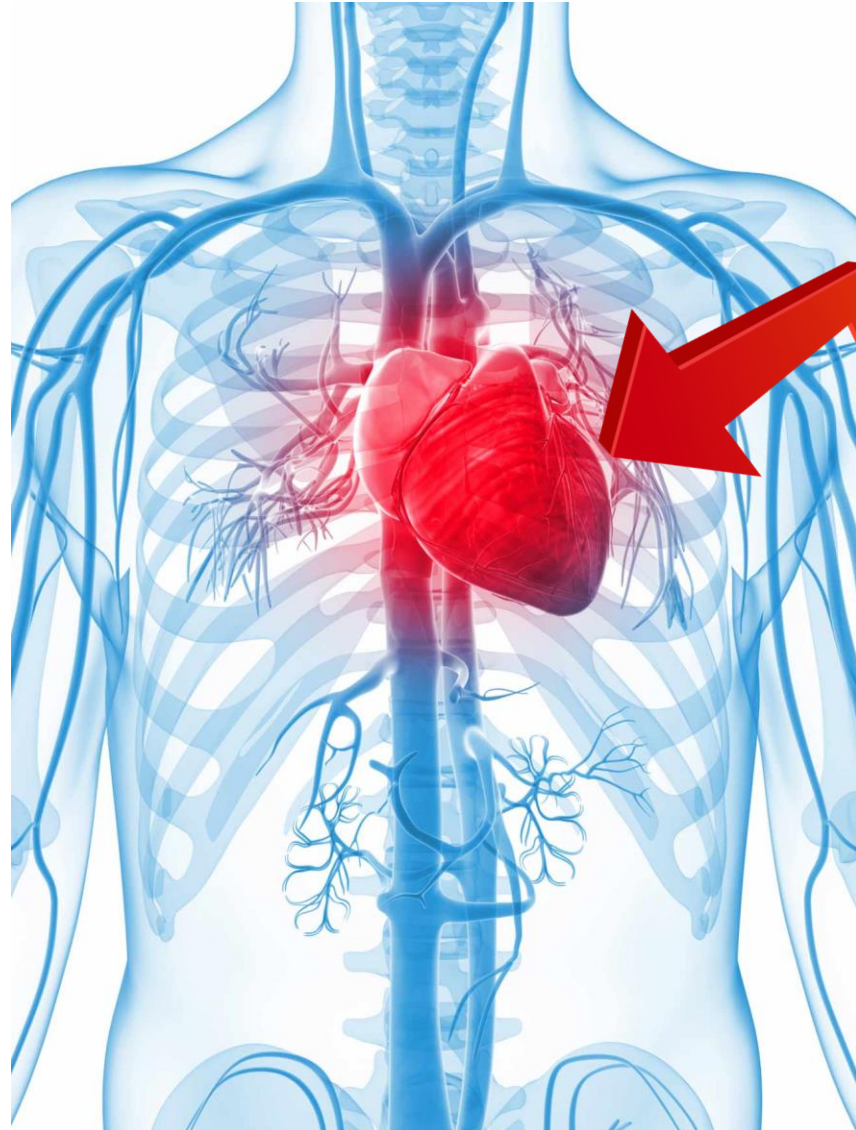
4. EV, mint terápiás eszköz

} kardiovaszkuláris kórképekben

AZ EXTRACELLULÁRIS VEZIKULÁK ÉLETTANI, PATOFIZIOLÓGIAI, DIAGNOSZTIKAI ÉS TERÁPIÁS JELENTŐSÉGÉNEK ÁTTEKINTÉSE A KARDIOVASZKULÁRIS RENDSZER SZEMSZÖGÉBŐL



KARDIOVASZKULÁRIS RENDSZER JELENTŐSÉGE



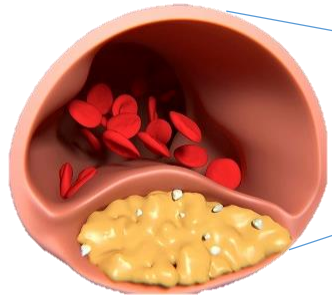
17,5 millió
ember haláláért felelős
évente

1.
halálok
világszerte

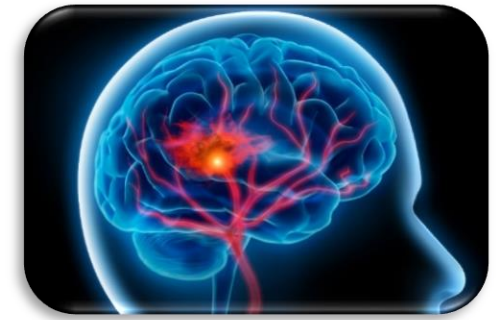
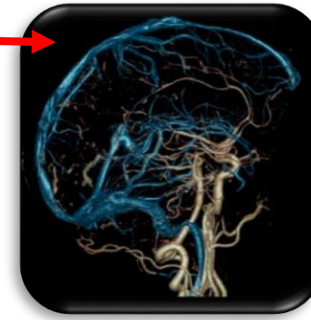
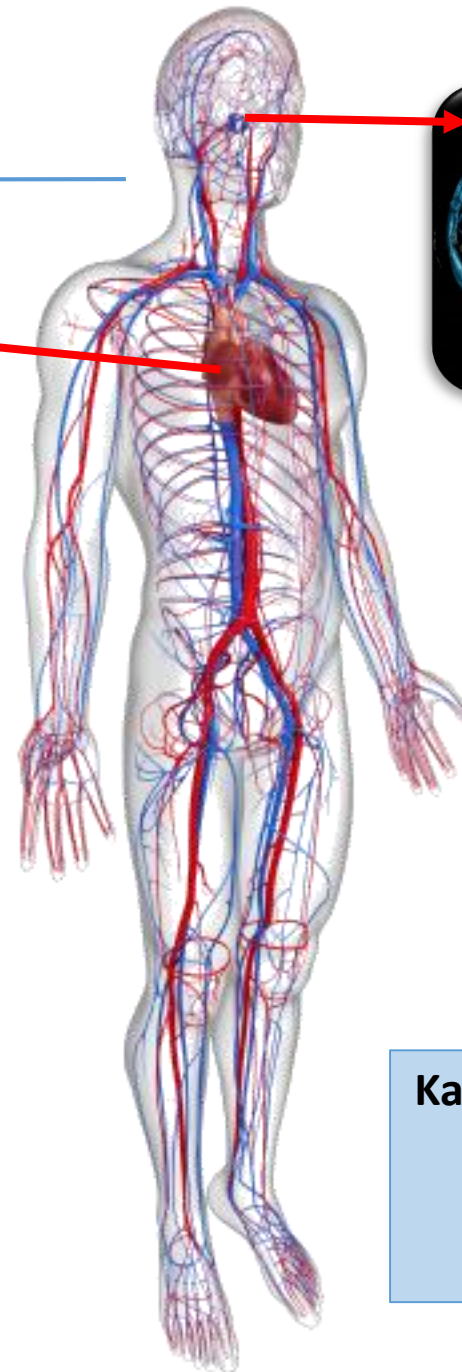
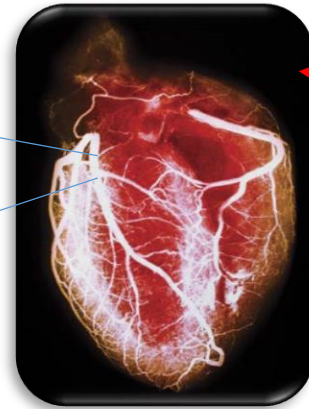
80%
Akut miokardiális
infarktus
Stroke



KARDIOVASZKULÁRIS MEGBETEGEDÉSEK



1. Szívkoszorúér megbetegedései



2. Agyi érbetegségek

3. Perifériás artériás megbetegedések
4. Mélyvénás trombózis és tüdőembólia
5. Veszülettett szív megbetegedések
6. Reumás szív megbetegedések

Kardiovaszkuláris rizikót növelő megbetegedések:
Hypertónia
Diabetes mellitus
Preeclampsia

AZ ELSŐ IN VIVO KÍSÉRLET: SEJT ÉS A SEJTBŐL SZÁRMAZÓ EV HATÁS VIZSGÁLATA

1.



2.



3.




INDUKÁLT
SZÍVINFARKTUS

VÁRAKOZÁSI
IDŐ
14-21 NAP

Infarktus körüli zónába

+ $5 \cdot 10^5$ hESC-Pg
őssejt terápia

+ Kontroll médium

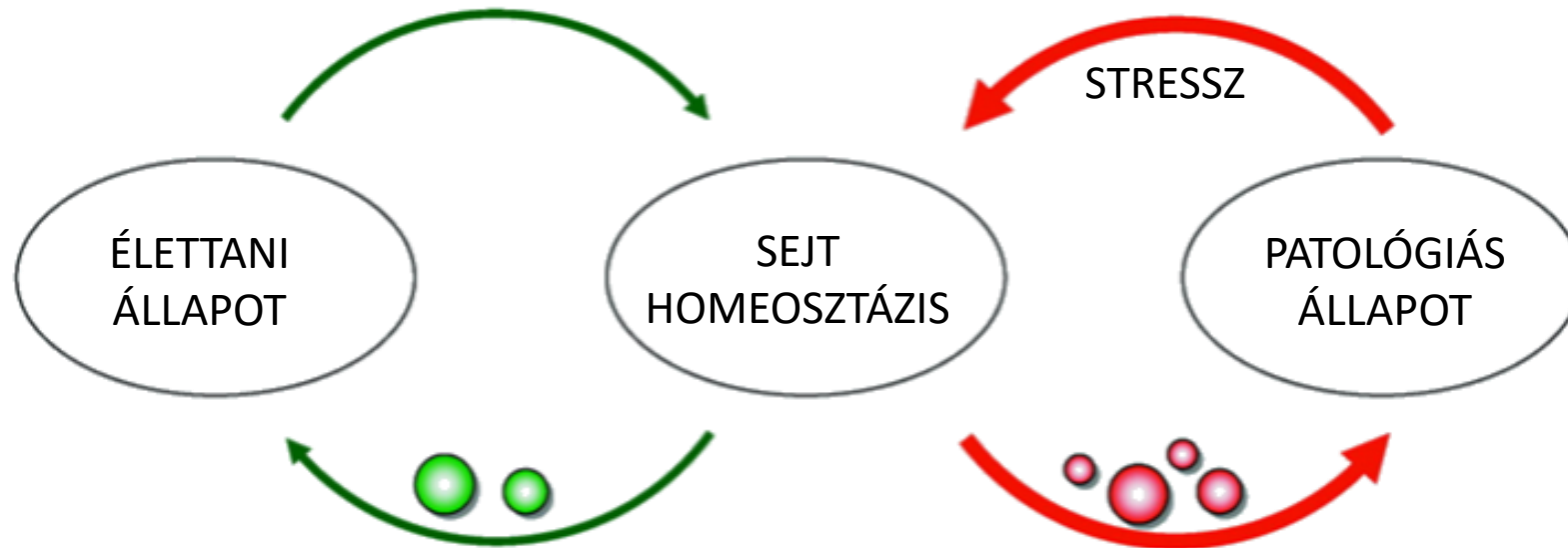
+ $5 \cdot 10^5$ hESC-Pg-ből
származó **EV kezelés**

beültetett sejt
rövid időn belül eltűnik
↓
KEDVEZŐ HATÁS:
endogén javítás/ regenerálás

KEDVEZŐ HATÁS:
endogén javítás/ regenerálás

Kezelést követő 6. héten:
Génexpressziós, szövettani
és ultrahang vizsgálat

FIZIOLÓGIÁS KERINGŐ EXTRACELLULÁRIS VEZIKULA MINTÁZAT

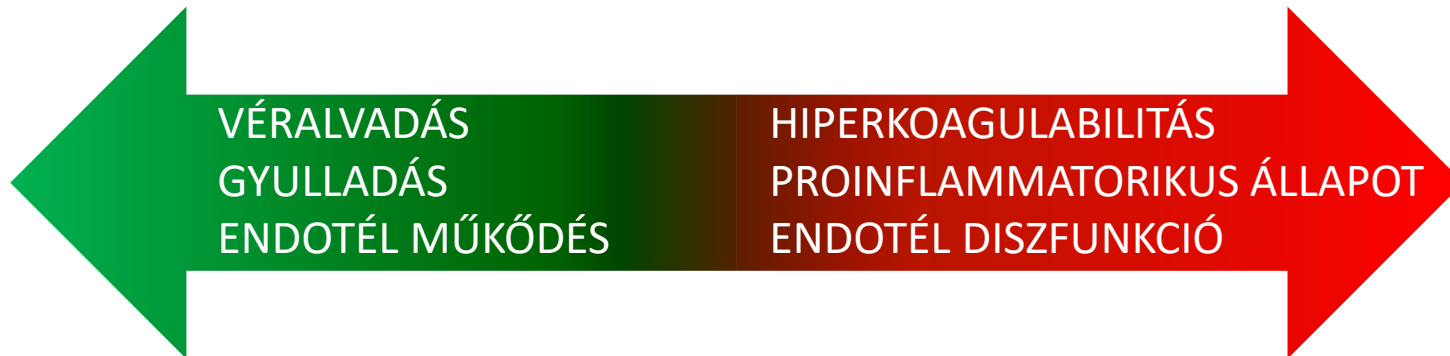


MIKROVEZIKULA mintázat

1. Trombocita
2. Endotél
3. Granulocita
4. Erythrocyta

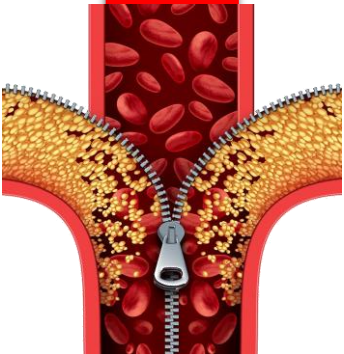
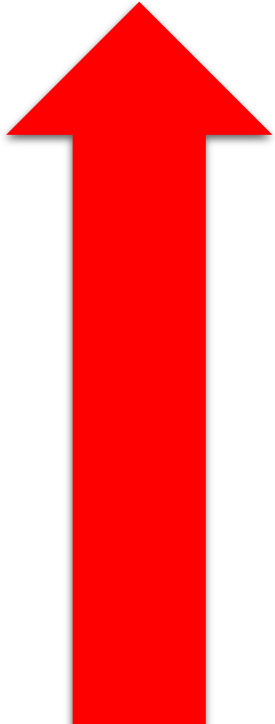
Nők

- Foszfatidilszerin + MV ↑ (**prokoaguláns**)
- P-szelektin+ MV↑
- Trombocita + MV↑
- Endotélium + MV↑

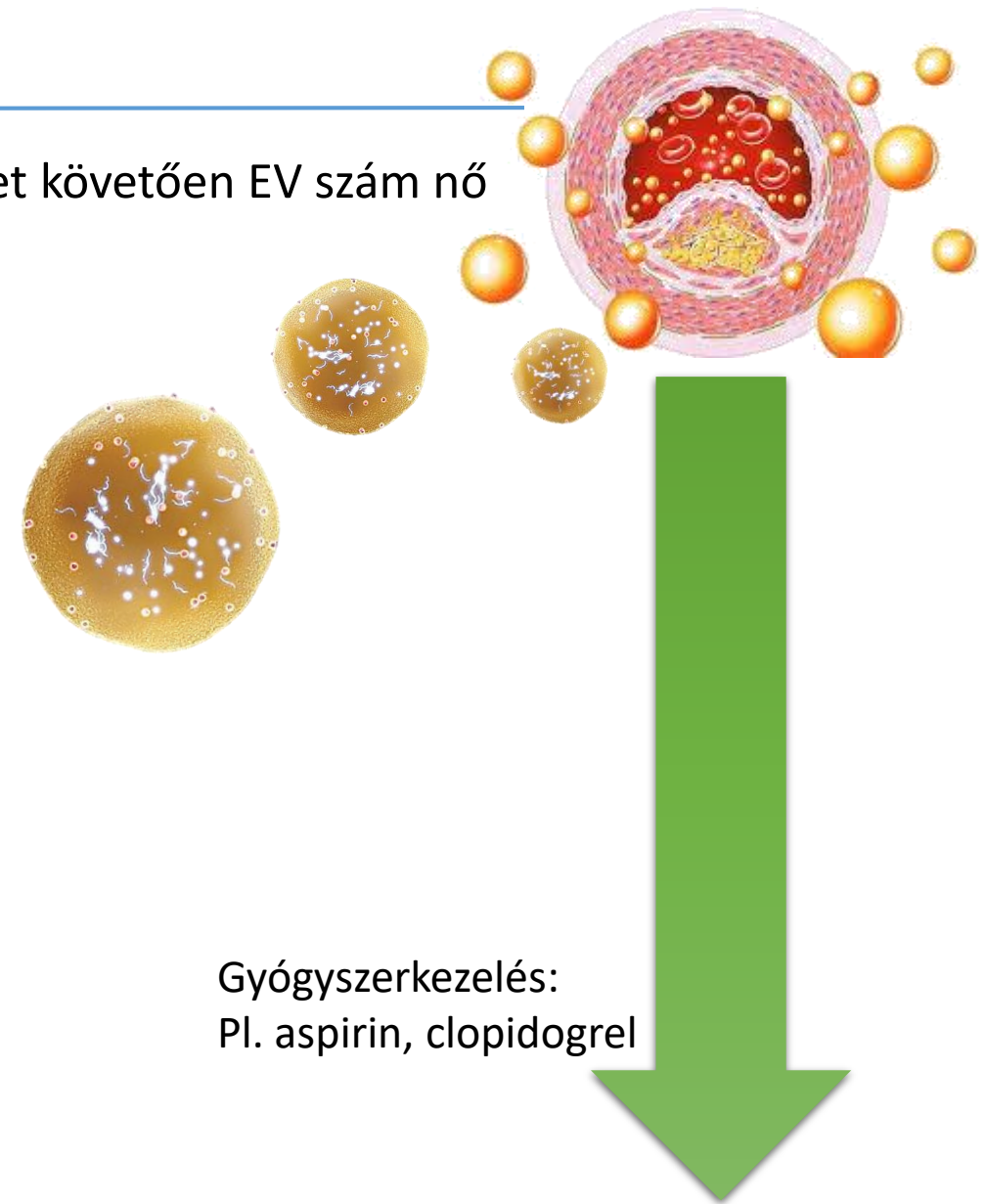


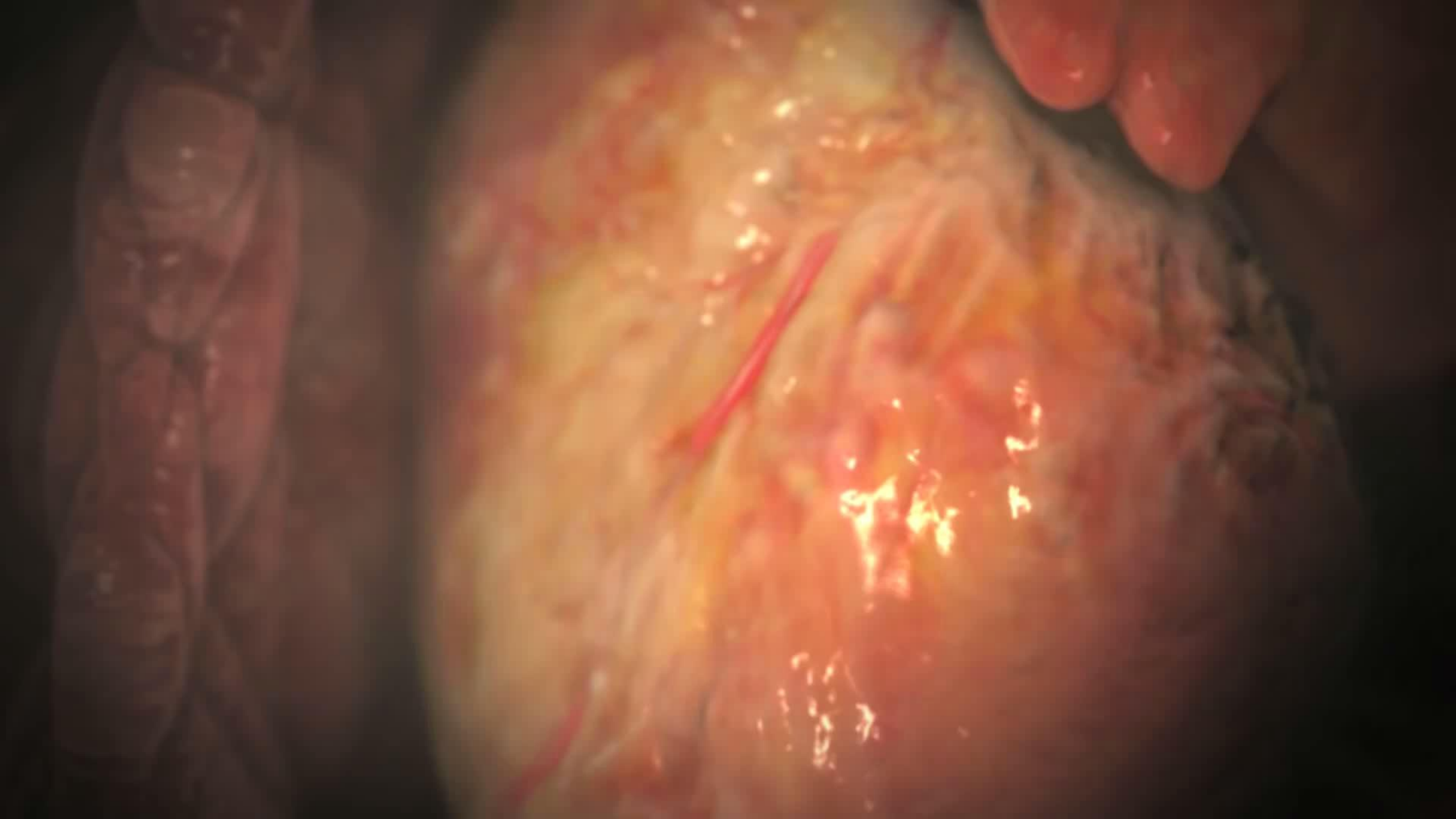
MEGVÁLTOZOTT KERINGŐ EV MINTÁZAT

Fokozott kardiovaszkuláris rizikó és kardiovaszkuláris eseményeket követően EV szám nő



Szívkoszorúér betegség
Szívelégtelenség
Perifériás artériás betegség
Hipertónia
Diabetes mellitus
Metabolikus szindróma
Preeclampsia





ATHEROSCLEROSIS (2)

Endotél diszfunkció

Kezdeti lézió

Szövettanilag ép;
Izolált habos sejtek, Mf infiltráció

Zsírosodás

Intracelluláris lipid akkumuláció

Átmeneti lézió

Intracelluláris lipid akkumuláció;
Extracelluláris zsírlerakódás

Atheroma

Intracelluláris lipid akkumuláció;
Extracelluláris zsírlerakódás ↑

Fibroatheroma

Extracelluláris zsír lerakódás ok;
Fibrotikus / elmeszesedett rétegek

Complex léziók

Felszíni sérülés;
Hematóma / vérzés;
thrombosis



Első évtizedtől

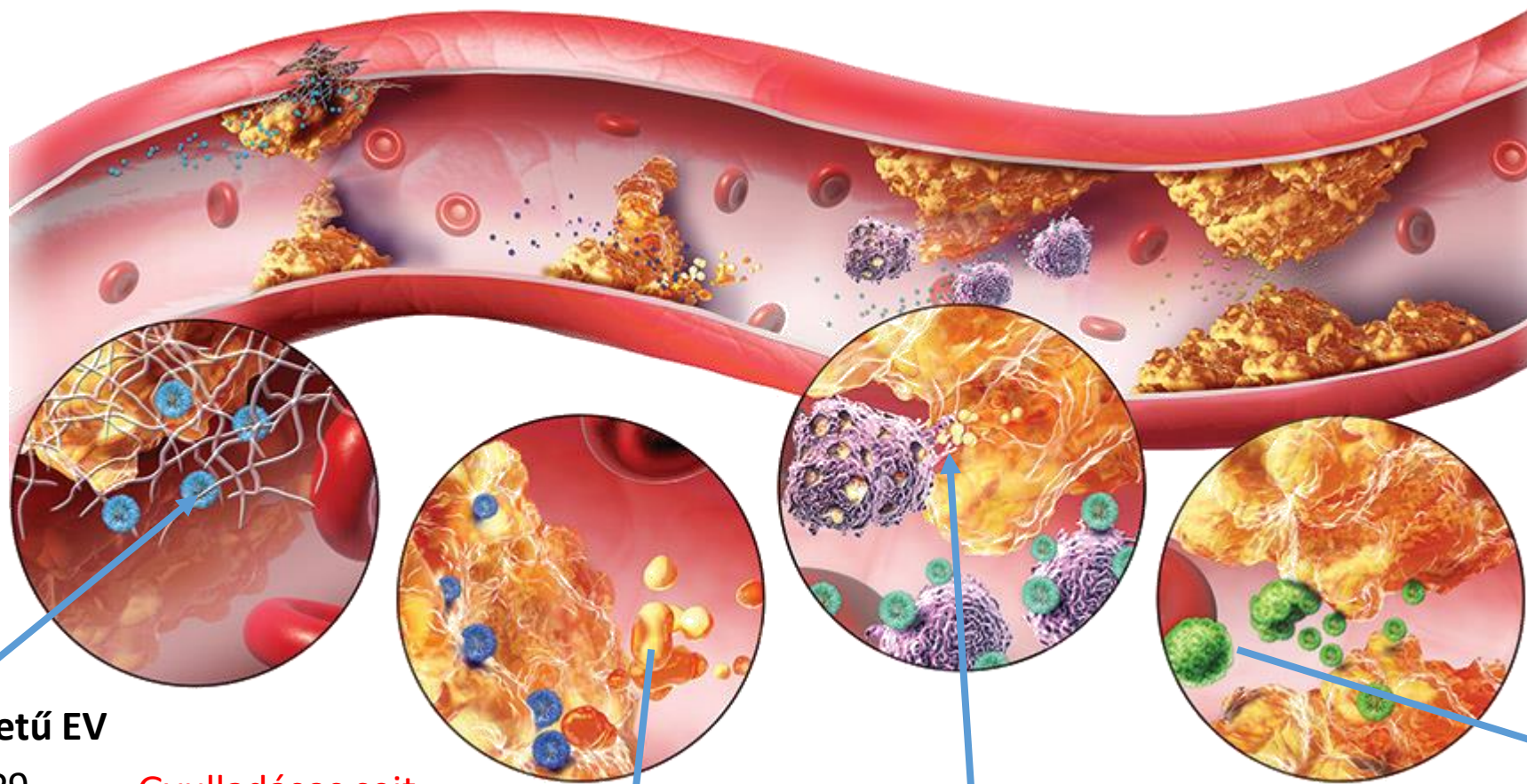
Főként lipid
lerakódás

Második évtizedtől

Harmadik évtizedtől
Simaizom
proliferáció;
kollagén
lerakódás

Klinikai tünetek Klinikailag tünetmentes

ATHEROSCLEROSISBAN SZEREPET JÁTSZÓ EV (1)



Az atherosclerotikus plakk több mint fele fehérvérsejt eredetű.

Endotél eredetű EV
MMP2, MMP9,

Gyulladásos sejt toborzás

Plakk eredetű EV
CD40L, I-CAM1

Fehérvérsejt eredetű EV

Trombocita eredetű EV

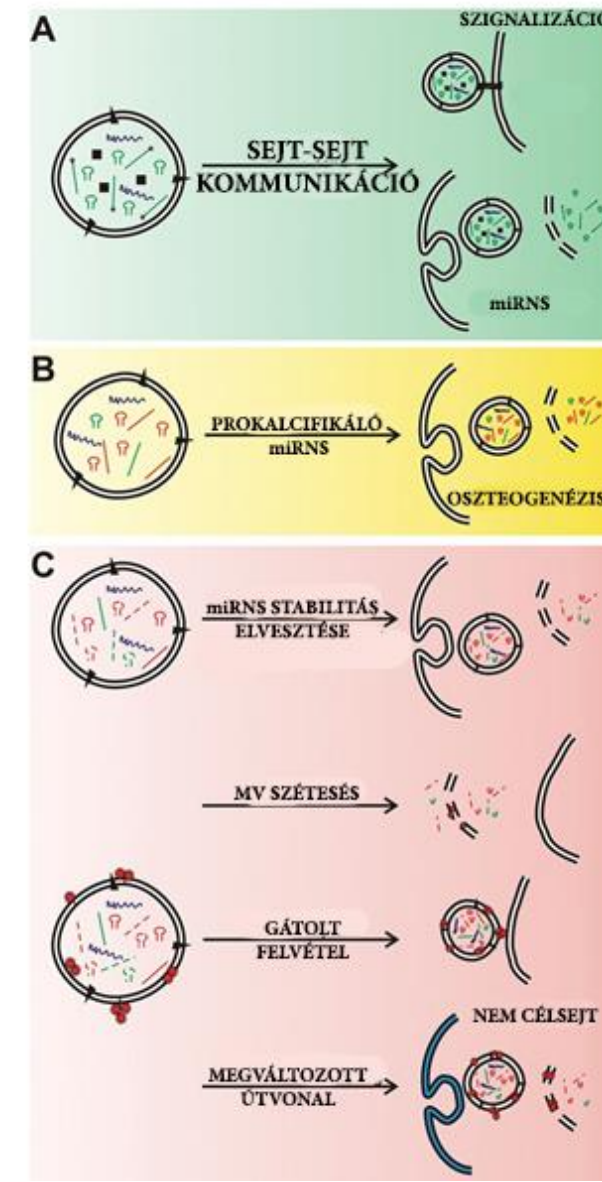
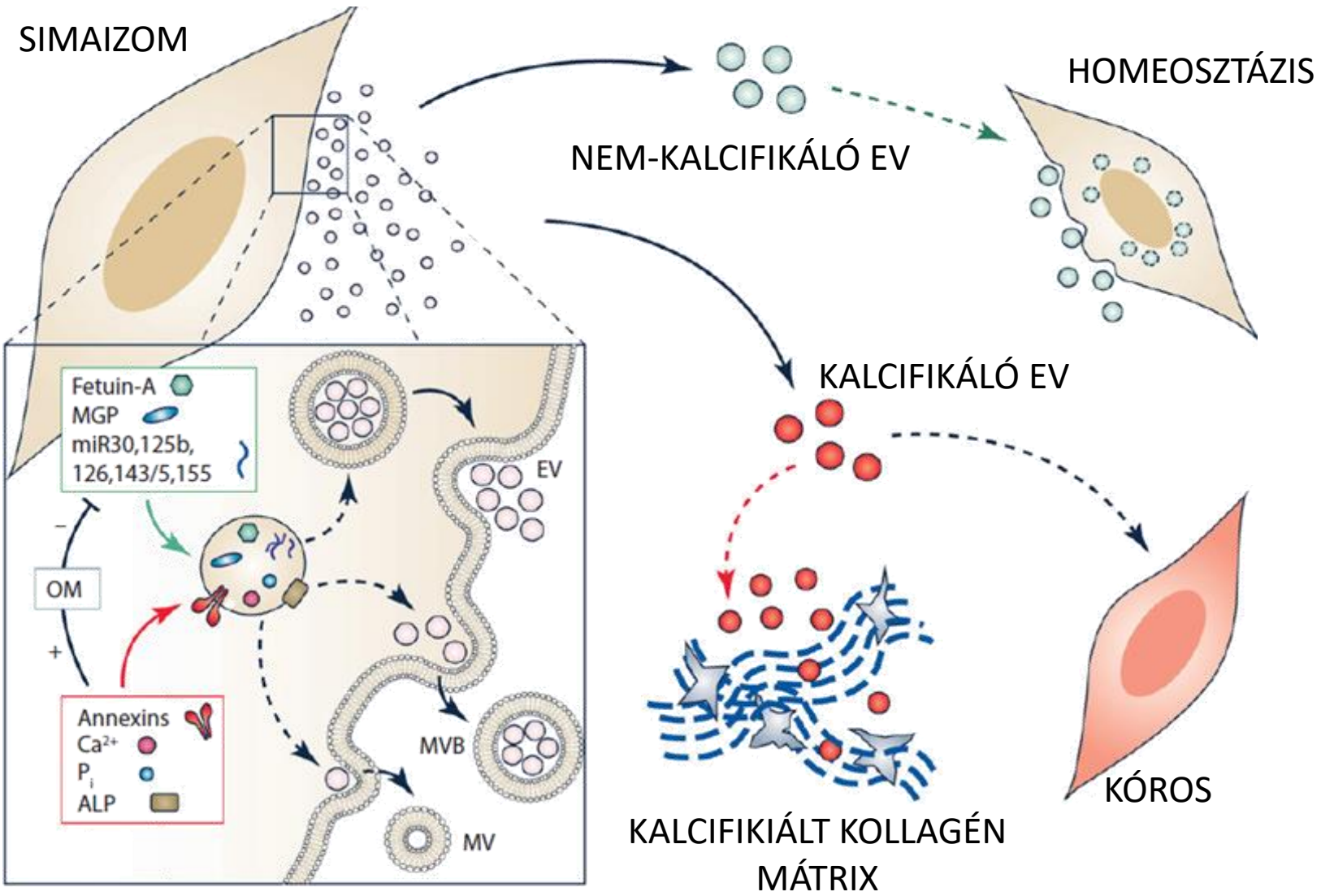
Proliferációt, Viabilitás, Migráció

(re)vascularisatio

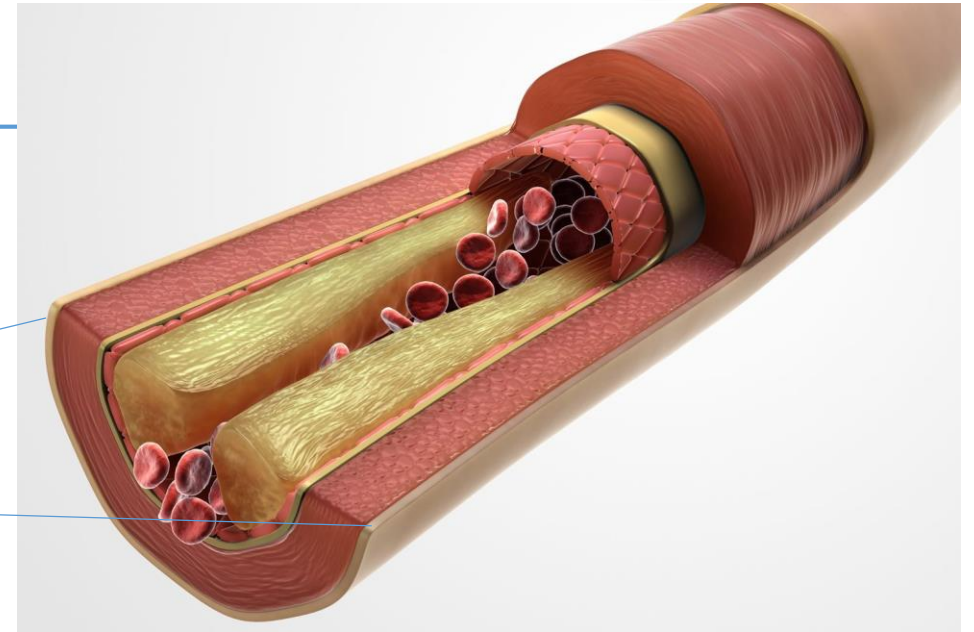
Neovascularisatio

Proinflammatorikus hatás

ATHEROSCLEROSISBAN SZEREPET JÁTSZÓ EV (2)

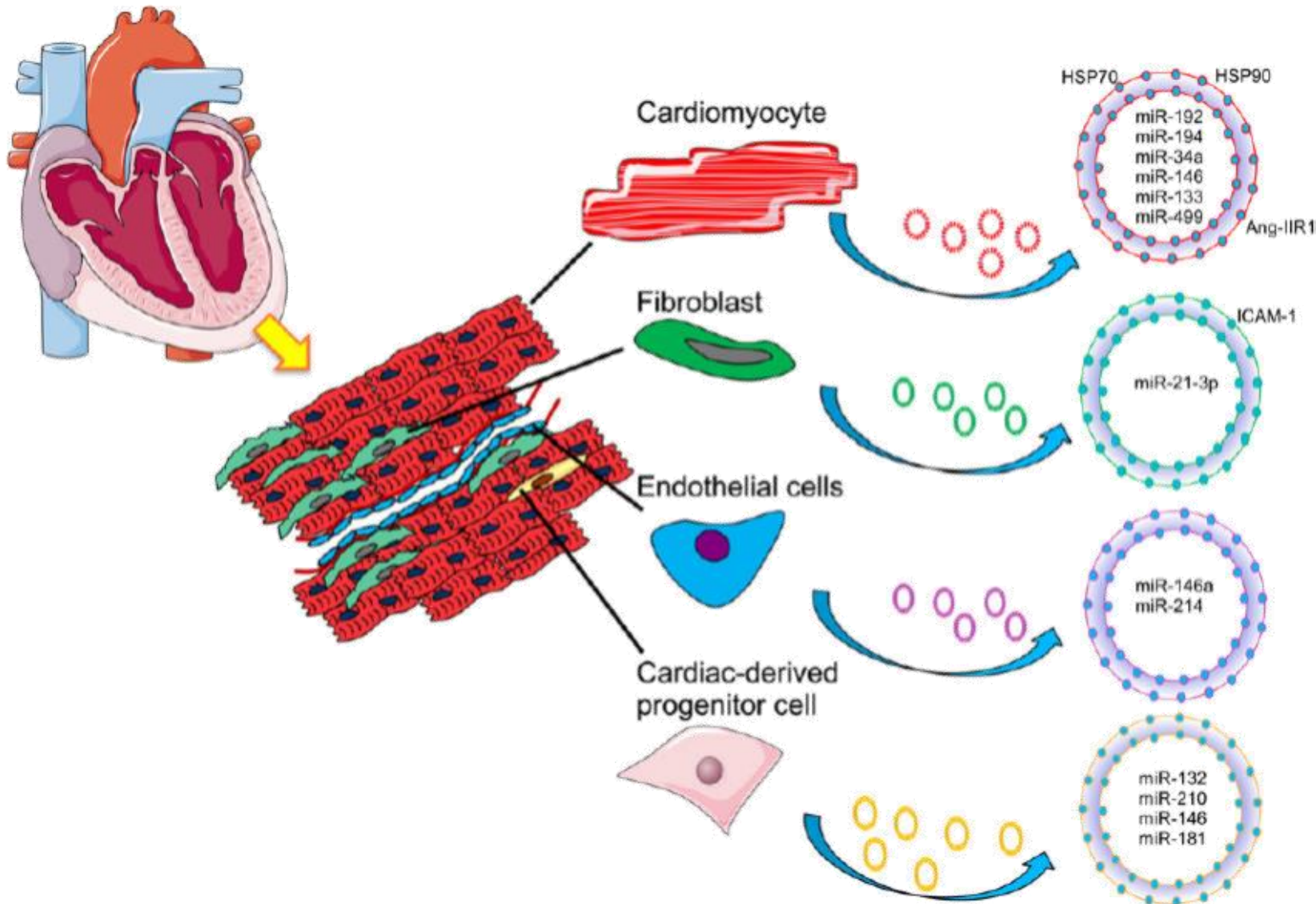


AKUT MIOKARDIÁLIS INFARKTUS (AMI)



Kór	Összevesszük szám	Trombocita EV	Eritrocita EV	Endotél EV	Fehérvérsejt EV	Hivatkozás
Akut koronária szindróma	↑	↑	↕	↑	↑ Monocita	Skeppholm,2012; Matsumoto,2004; Montoro-Garcia, 2013; Giannopoulos,2014

SZÍV EREDETŰ EXTRACELLULÁRIS VEZIKULÁK



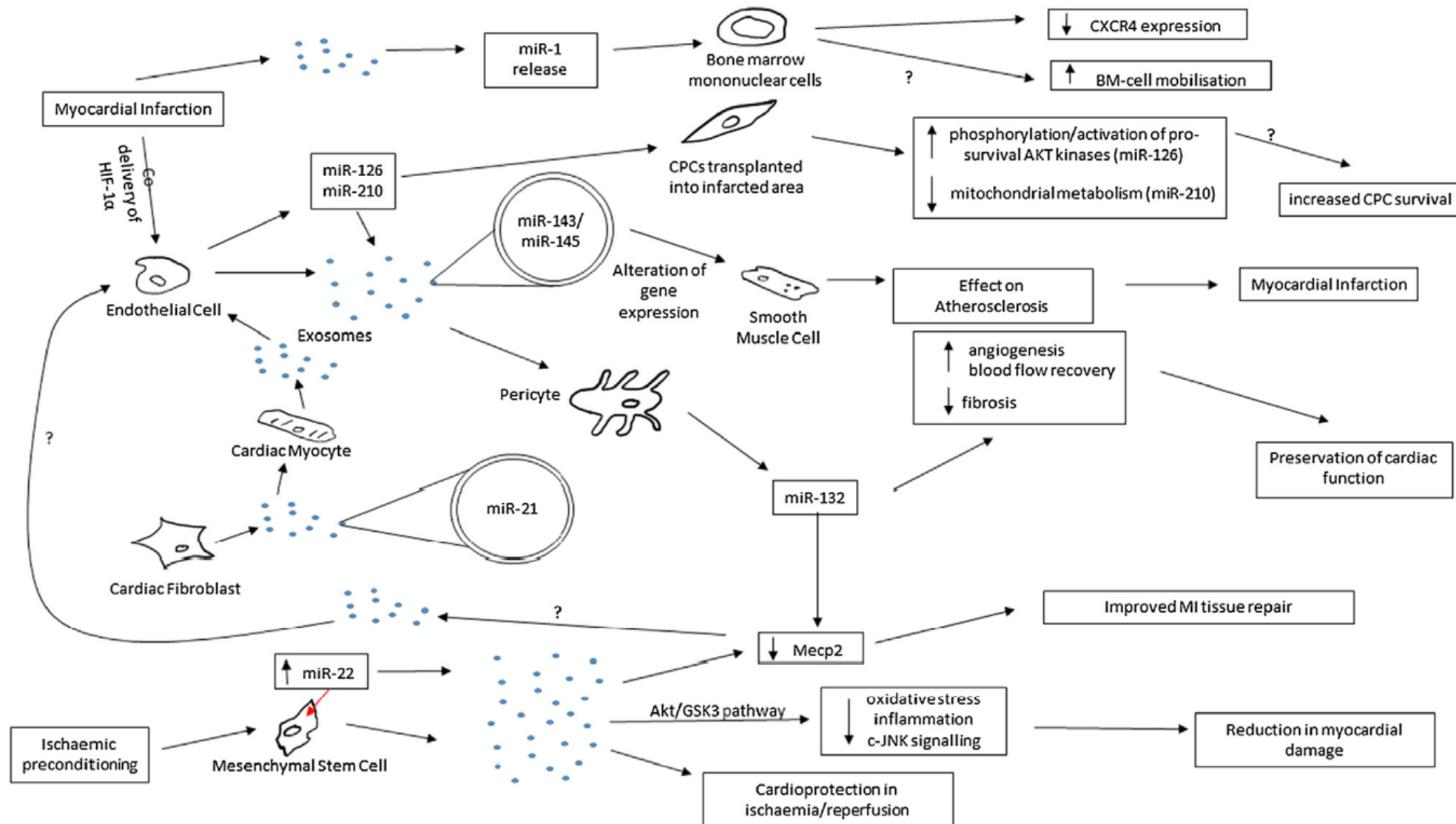
SÉRÜLT MIOKARDIUM (AMI)

↑miR-1 és ↑miR-133a

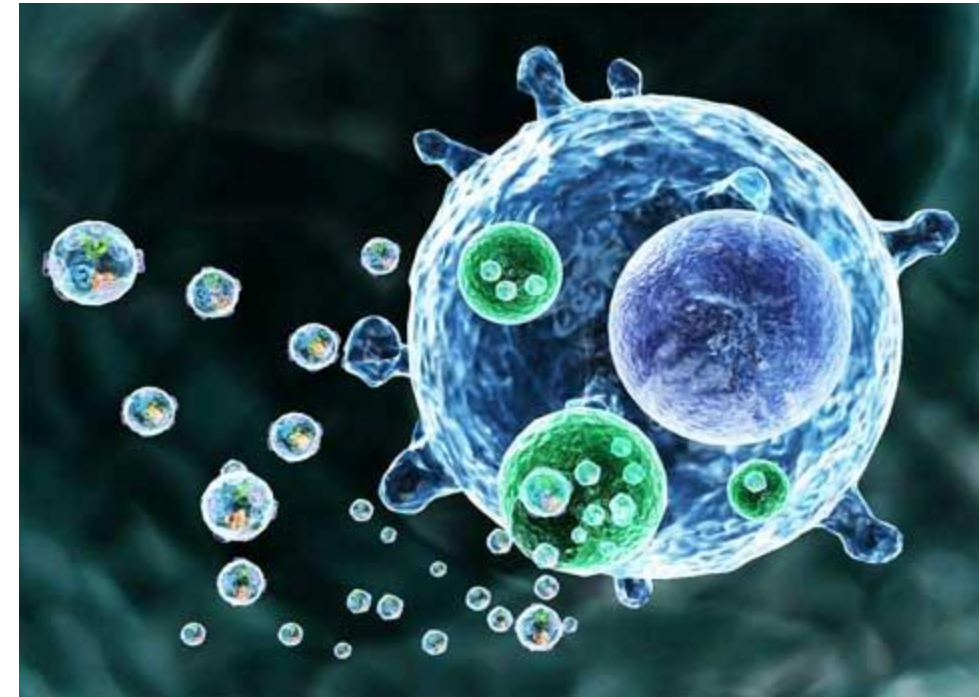
Normál szérum CK és kardiális troponin mellett

CD63+ EV-ben:
 ↑ miR34, ↑ miR192,
 ↑miR194

EXTRACELLULÁRIS VEZIKULÁK HÁLÓZATA INFARKTUSBAN



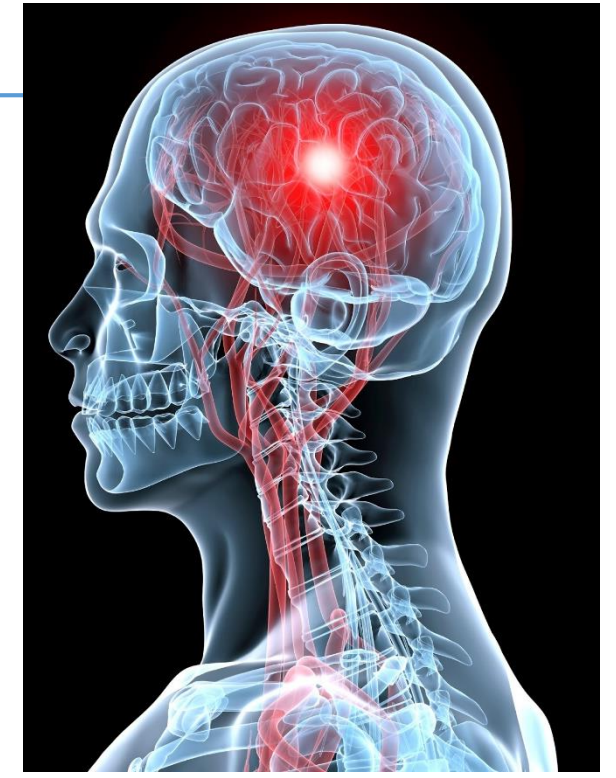
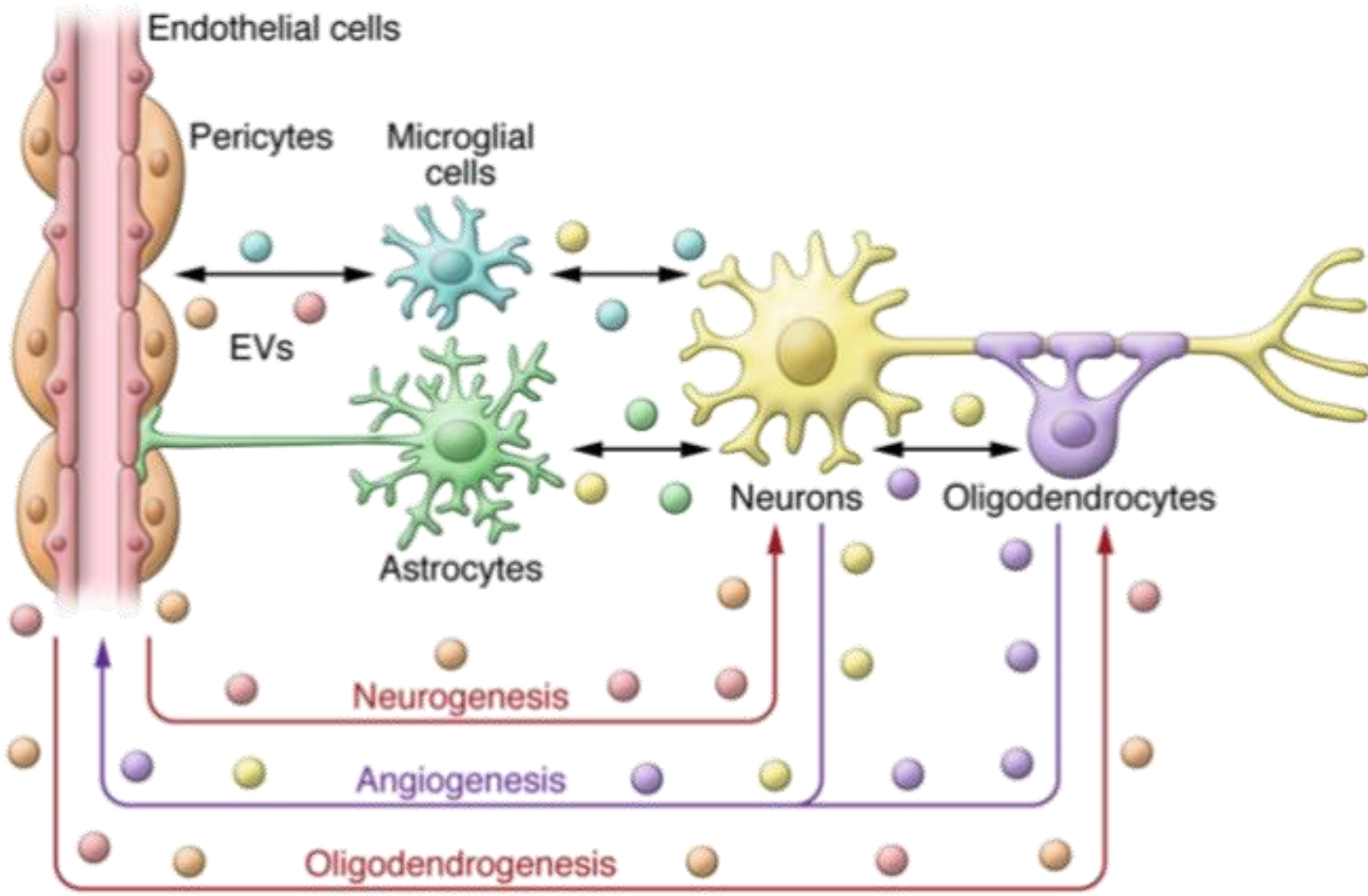
EXTRACELLULÁRIS VEZIKULÁK: FÓKUSZBAN A SZÍV REZIDENS MAKROFÁGOK



EXTRACELLULÁRIS VEZIKULÁK ÉS A STROKE

Blood vessel

ISCHAEMIÁS ÉS HAEMORRHAGIÁS STROKE

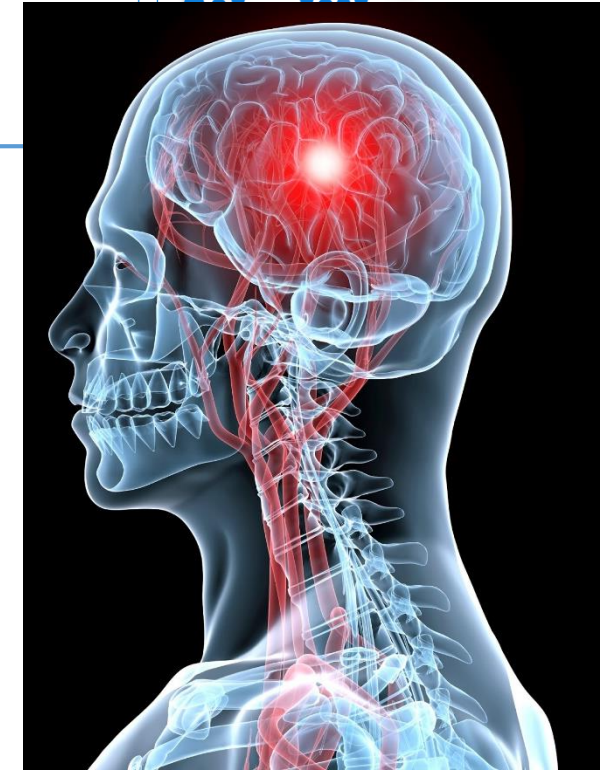
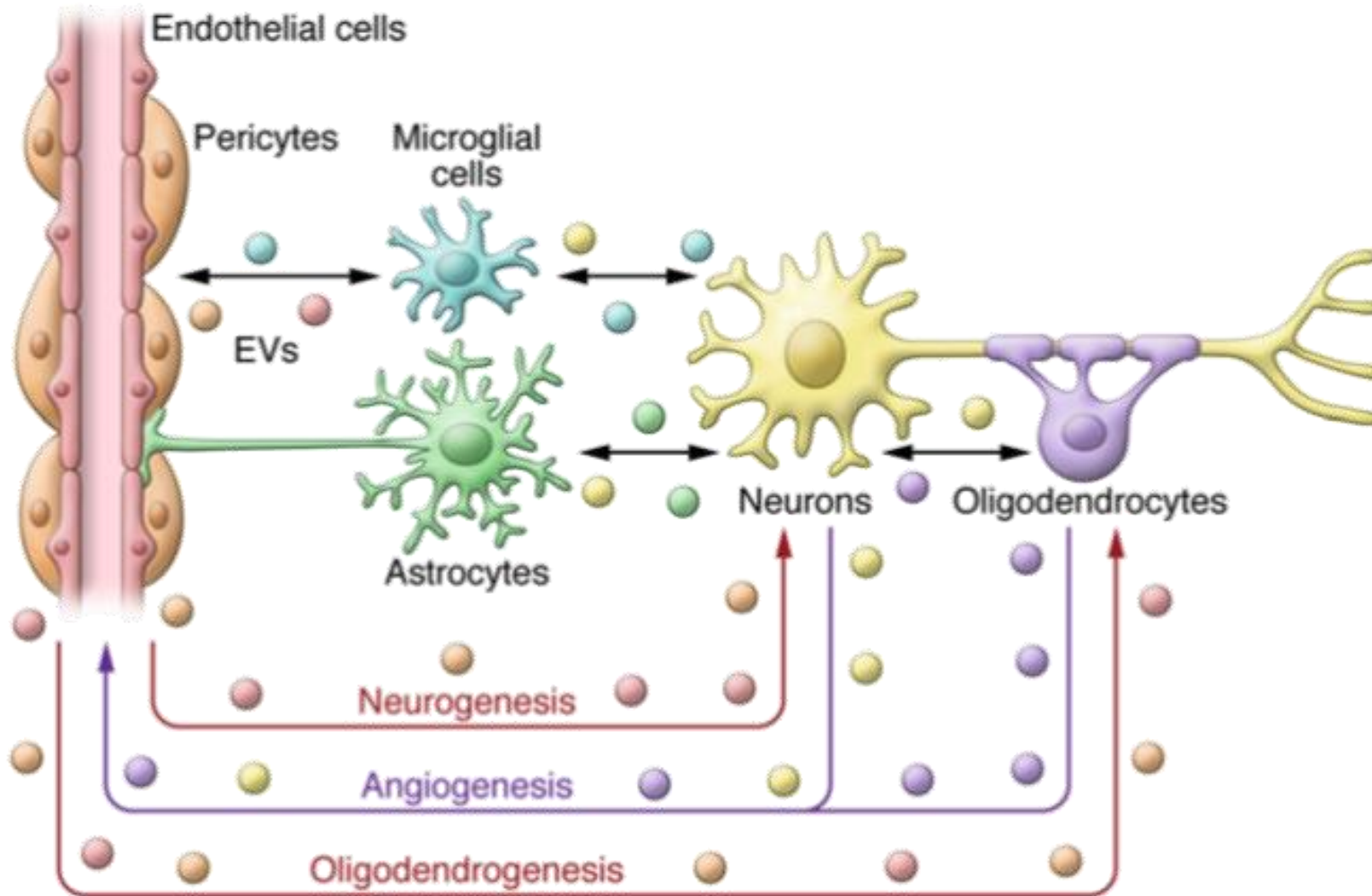


miR133b védő hatást fejt ki strokeban

EXTRACELLULÁRIS VEZIKULÁK ÉS A STROKE

ISCHAEMIÁS ÉS HAEMORRHAGIÁS STROKE

Blood vessel

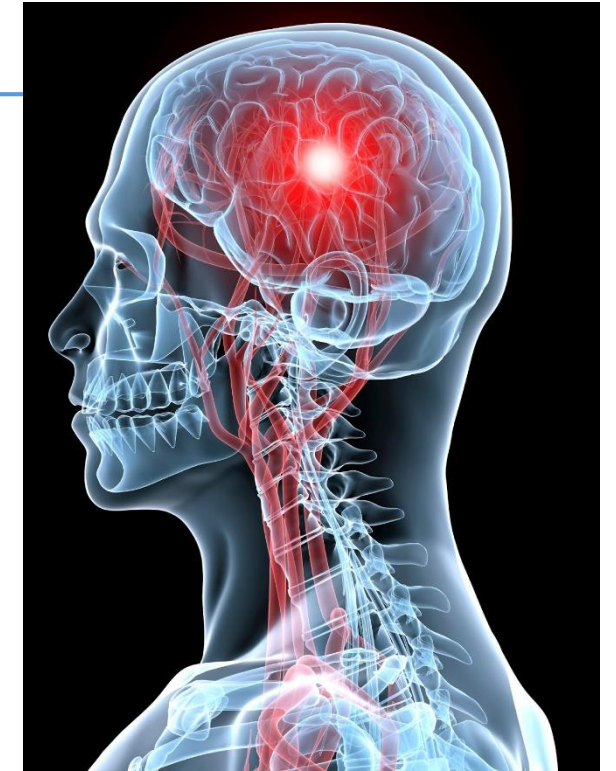
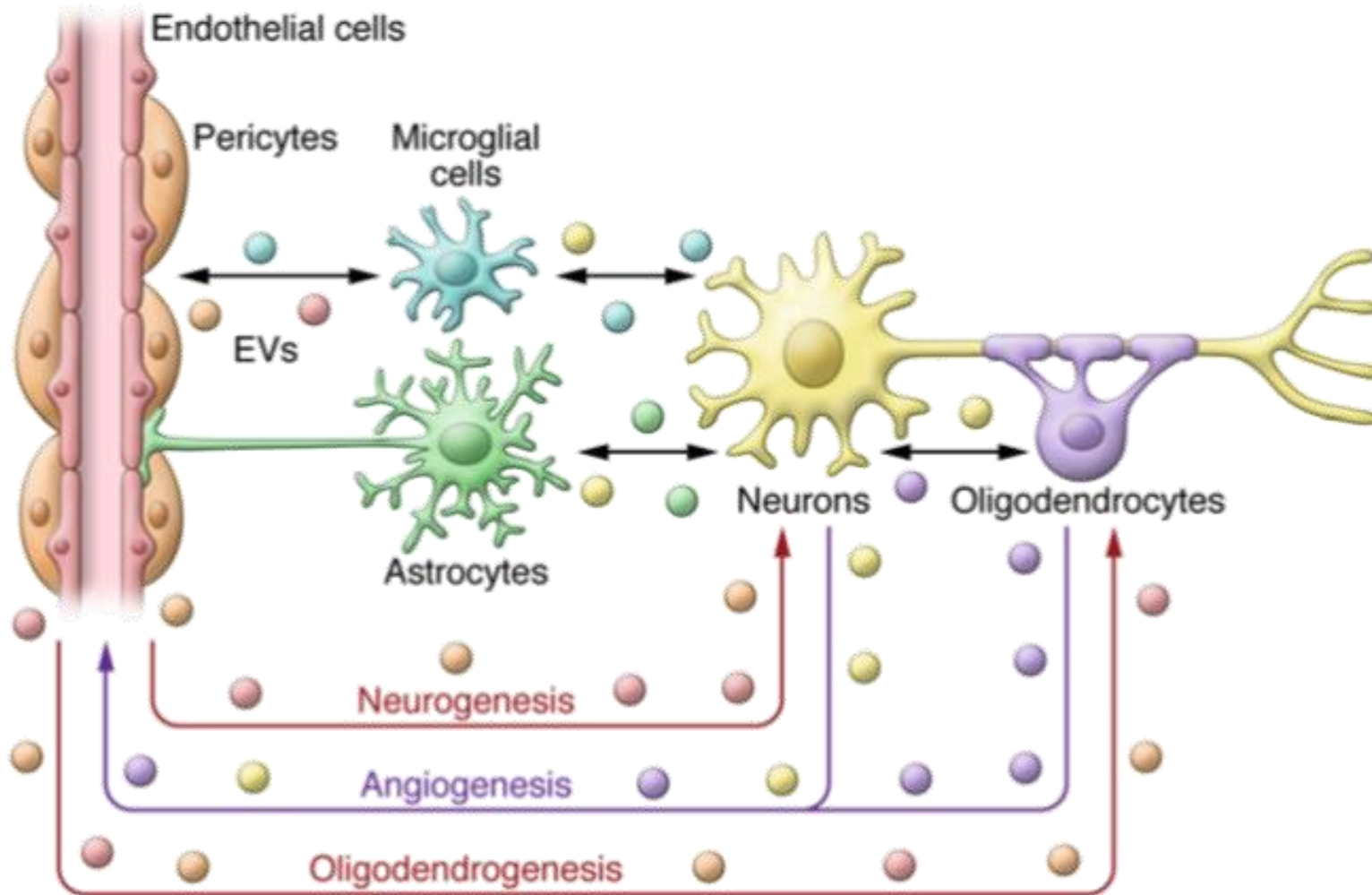


miR133b védő hatást fejt ki strokeban

EXTRACELLULÁRIS VEZIKULÁK ÉS A STROKE

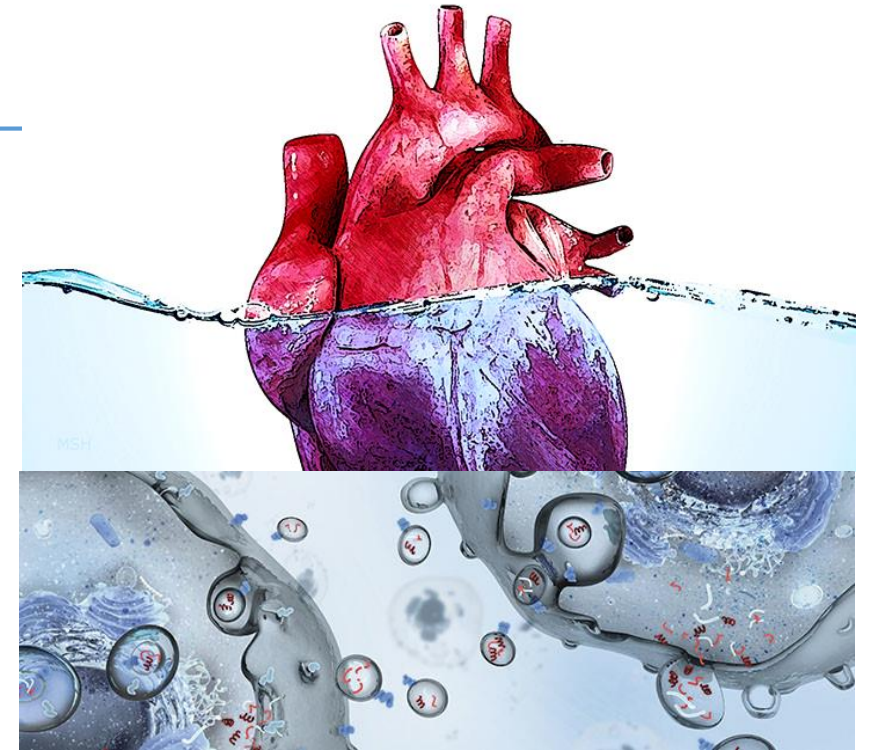
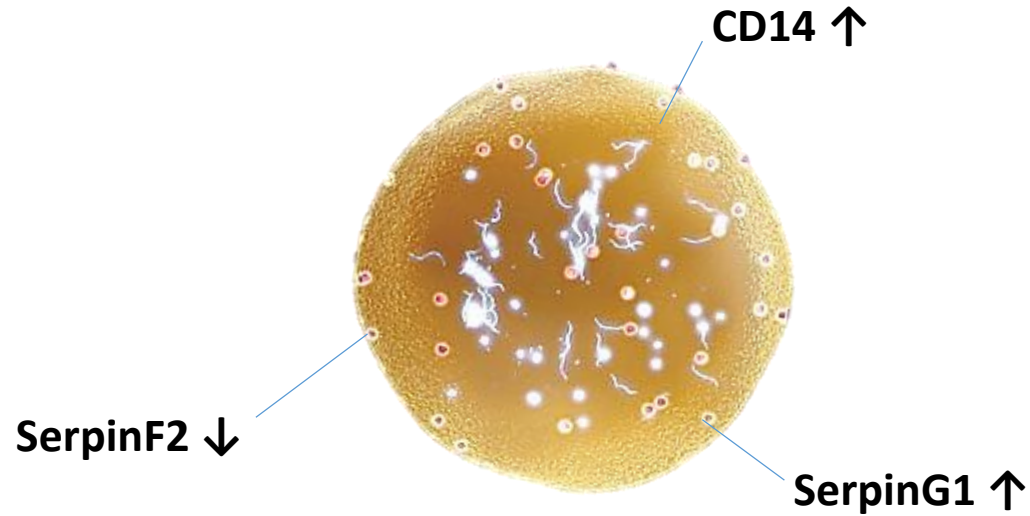
Blood vessel

ISCHAEMIÁS ÉS HAEMORRHAGIÁS STROKE



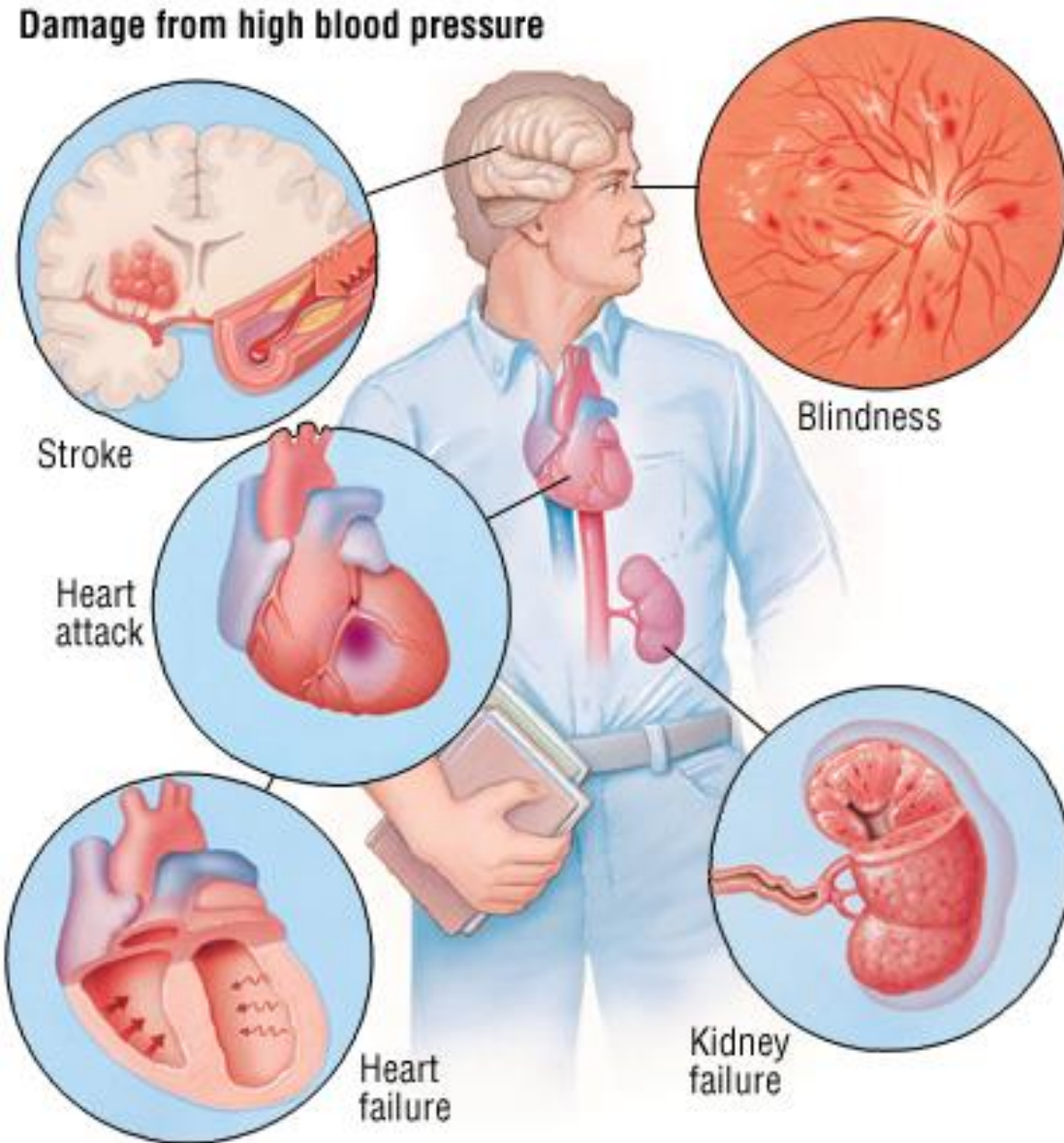
miR133b védő hatást fejt ki strokeban

SZÍVELÉGTELENSÉG

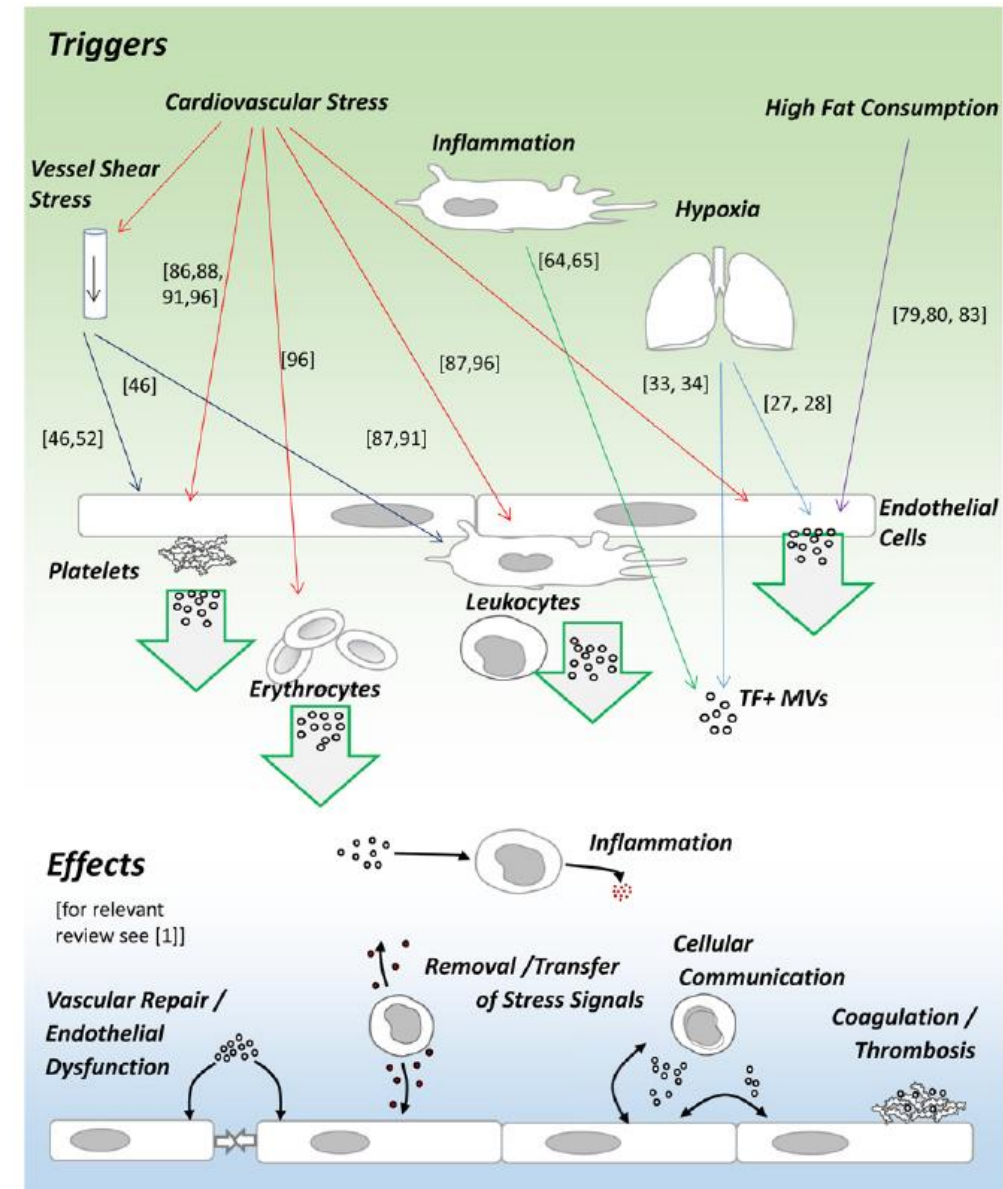


Apoptotikus endotél sejt eredetű MV ↑
Aktivált endotél eredetű MV

HIPERTÓNIA (1)



HIPERTÓNIA (2)



HIPERTÓNIA

↓
Kardiovaszkuláris stressz

↓
Nő az ér nyírófeszültsége

↓
Megváltozott intercelluláris kommunikáció

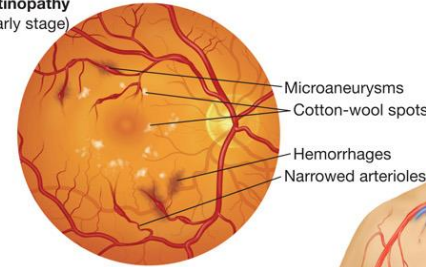
↓
Endotél diszfunkció / Stressz szignál amplifikáció / Rizikó növekedés

DIABETES MELLITUS (1)

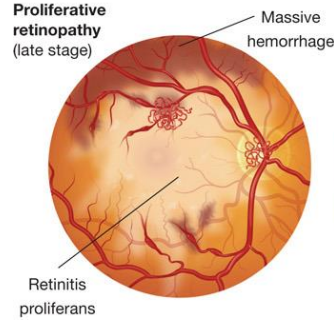


Diabetic retinopathy

Nonproliferative retinopathy (early stage)

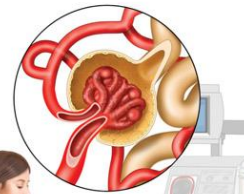


Proliferative retinopathy (late stage)



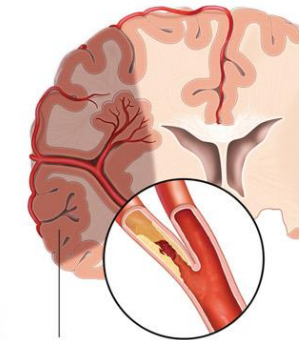
Diabetic nephropathy

Diabetic glomerulosclerosis

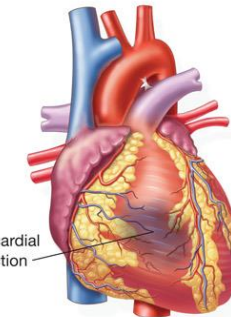


Diabetes mellitus is the leading cause of end-stage renal disease in the Western world

Cerebrovascular disease

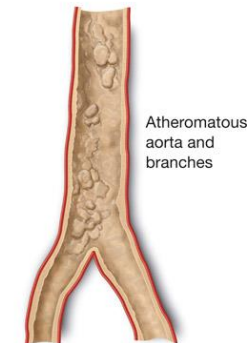


Stroke due to a ruptured plaque in an artery supplying the brain



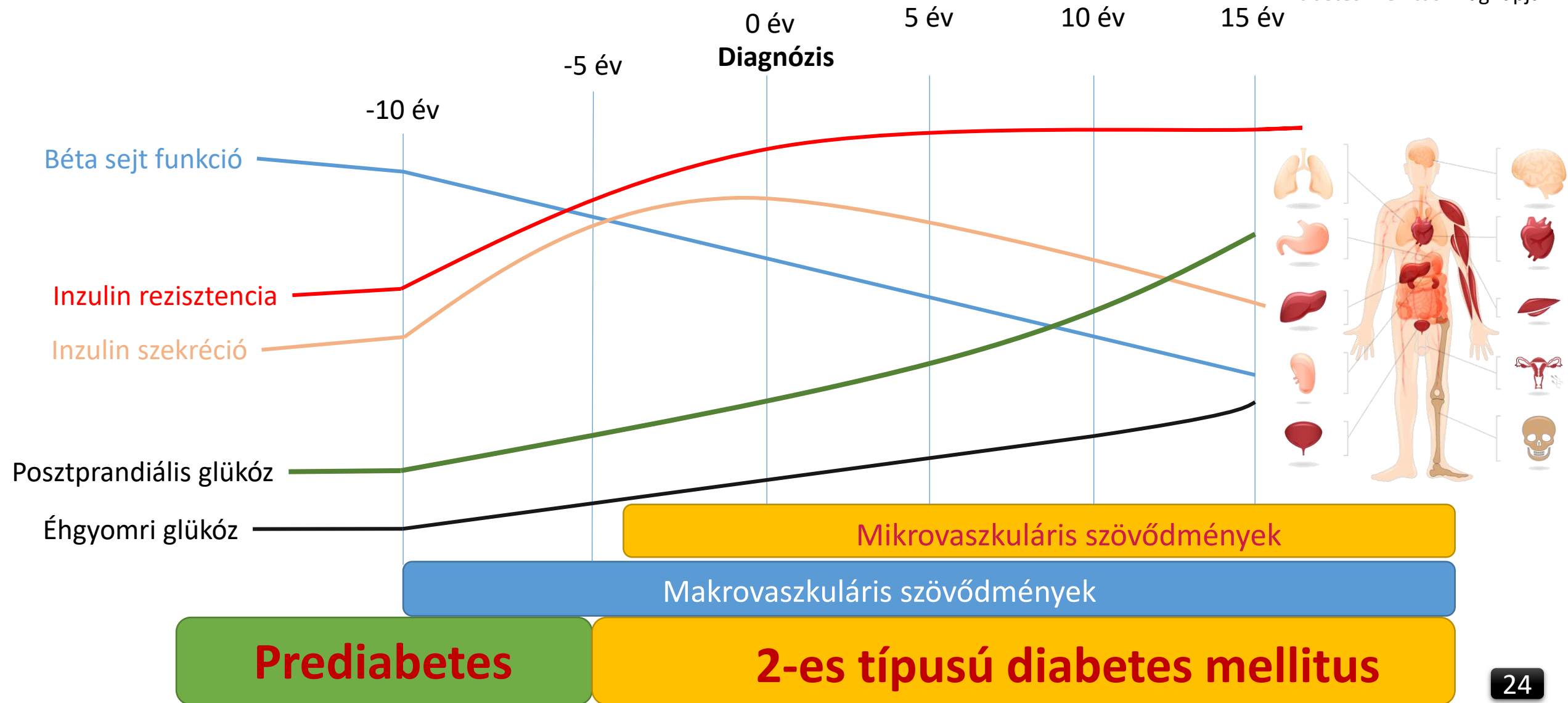
Myocardial infarction

Heart disease including heart attack, which accounts for 70% of the mortality in people with diabetes



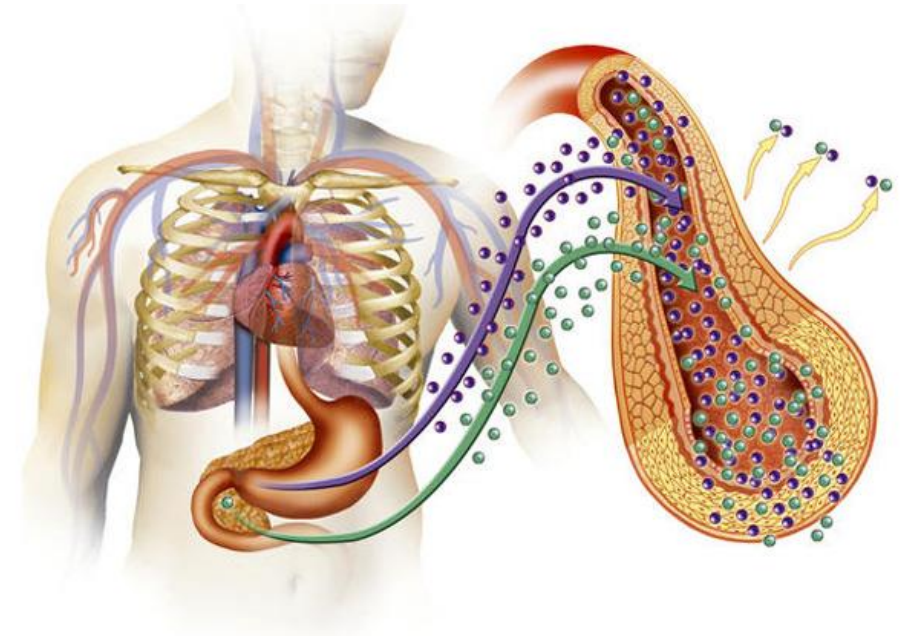
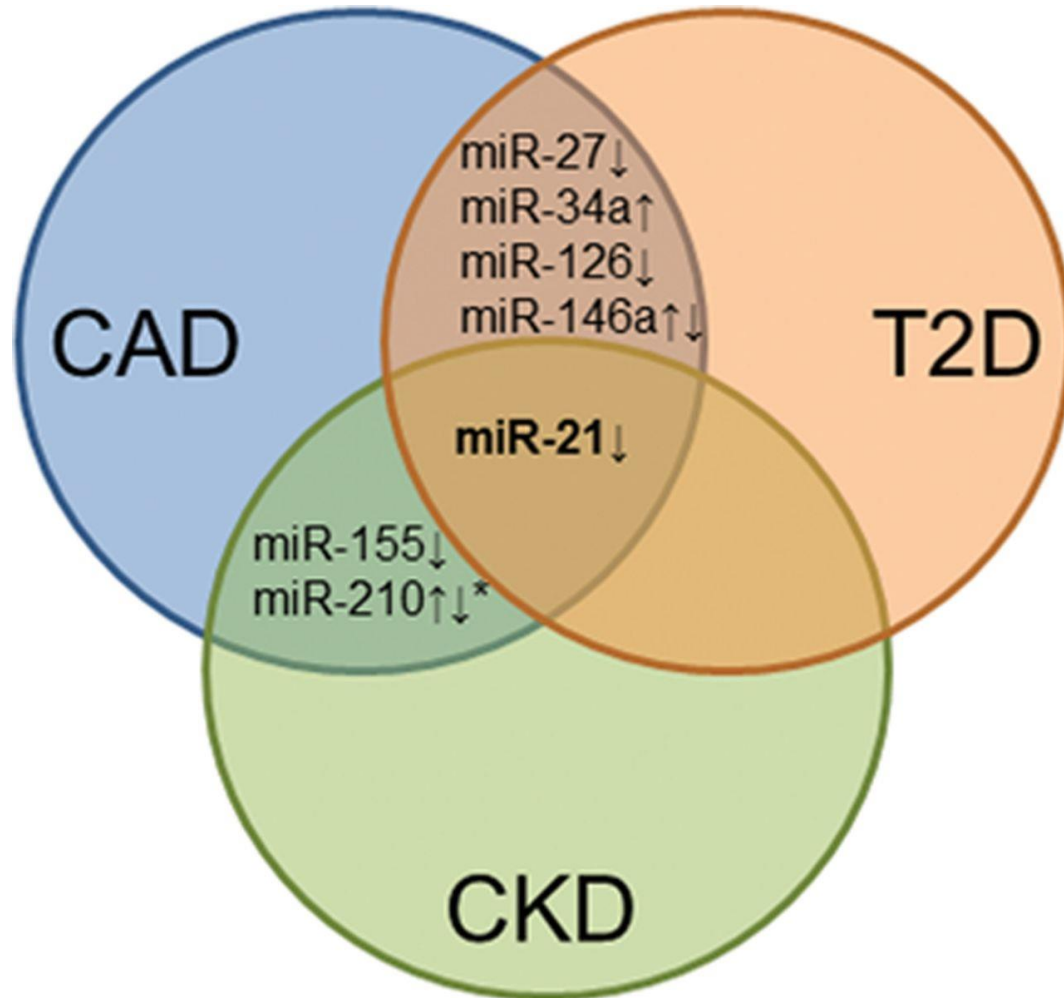
Atheromatous aorta and branches

DIABETES MELLITUS (2)

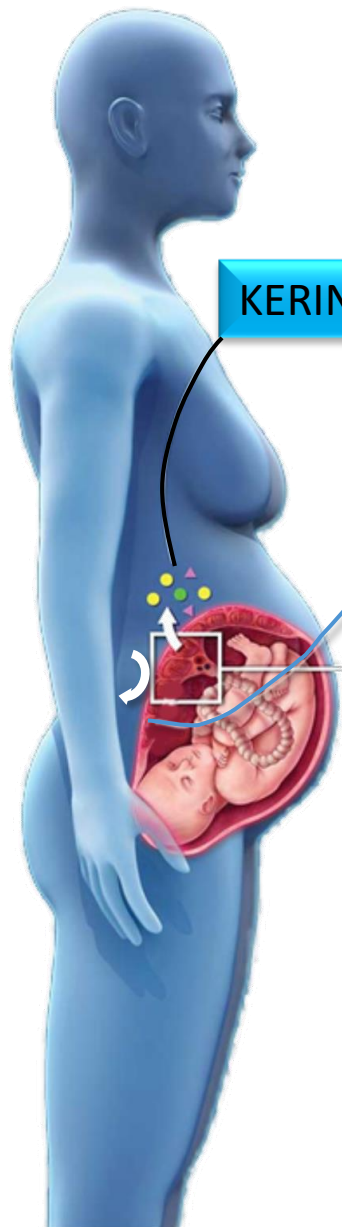


DIABETES MELLITUS (3)

Az endotél eredetű MV mennyiségileg és minőségileg eltérő

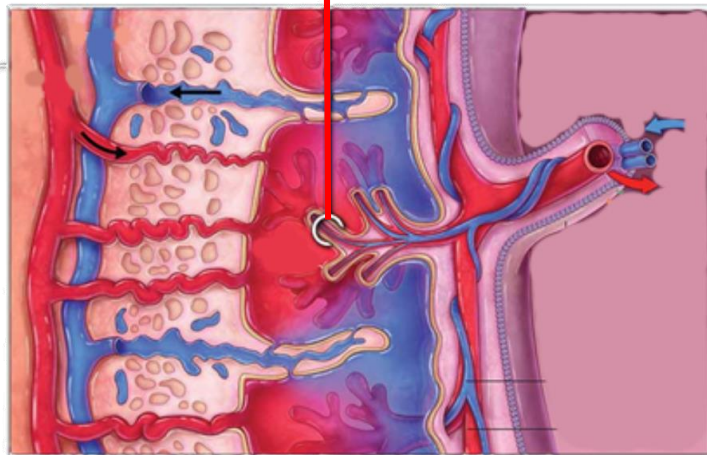


PREECLAMPSIA



KERINGŐ EXTRACELLULÁRIS VEZIKULÁK

SPIRÁLIS ARTÉRIA REMODELLING

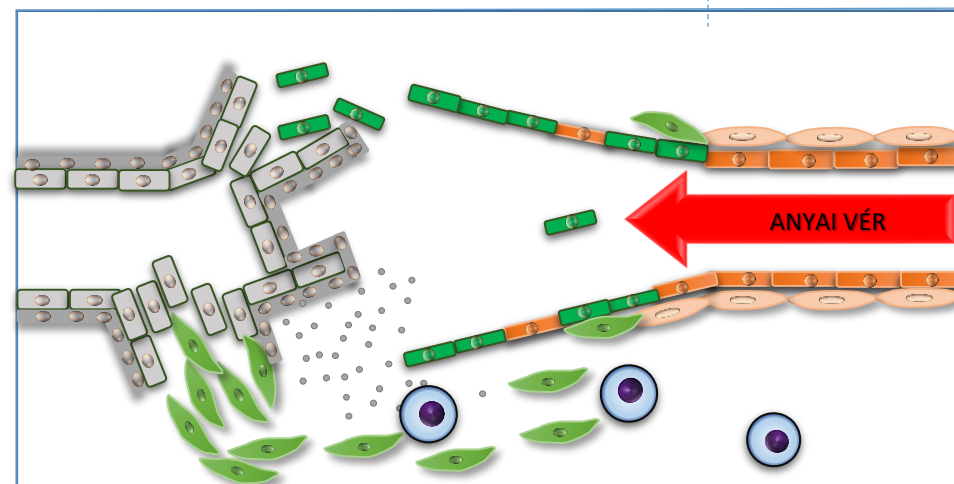


MAGZATI RÉSZ

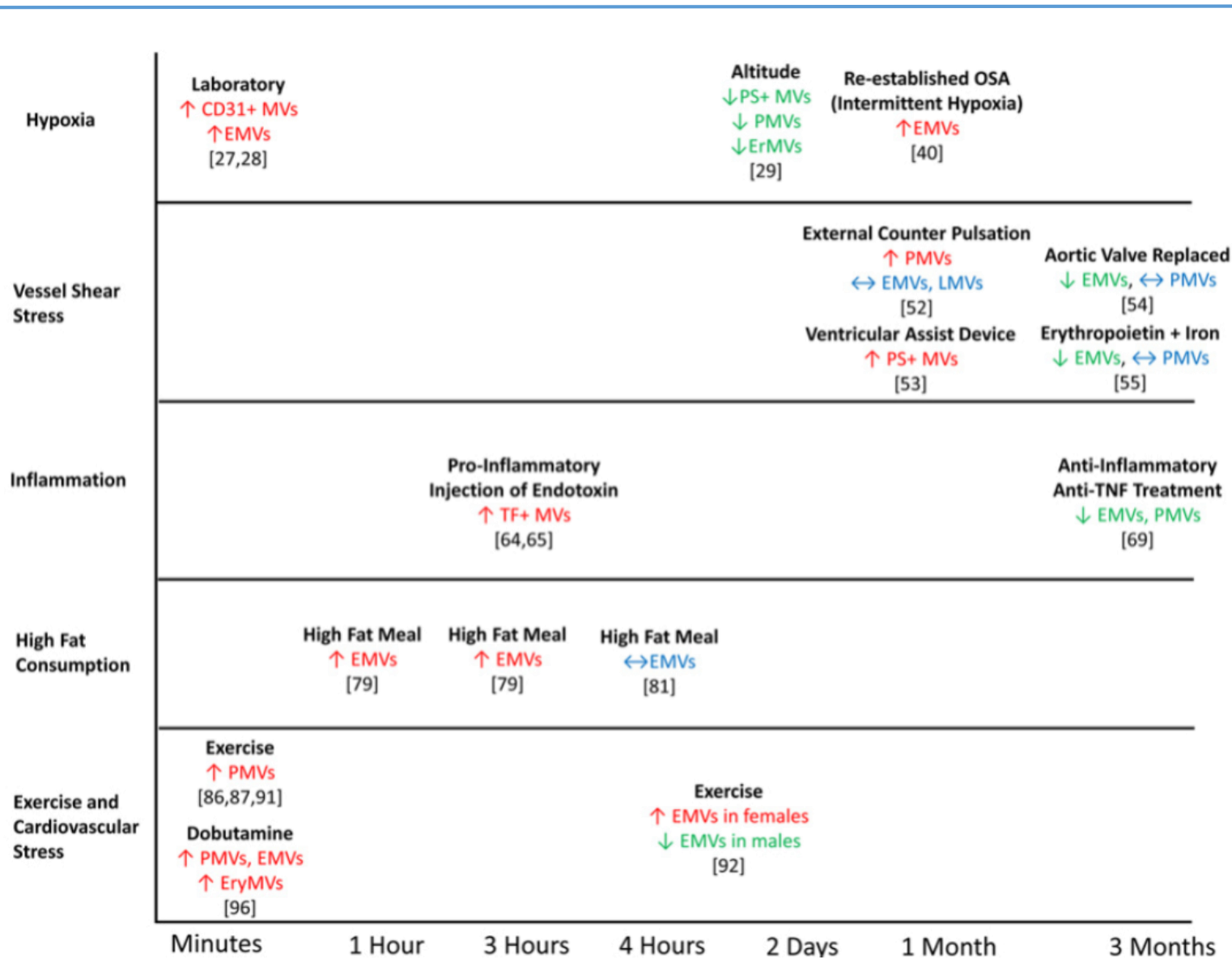
ANYAI RÉSZ

Decidua

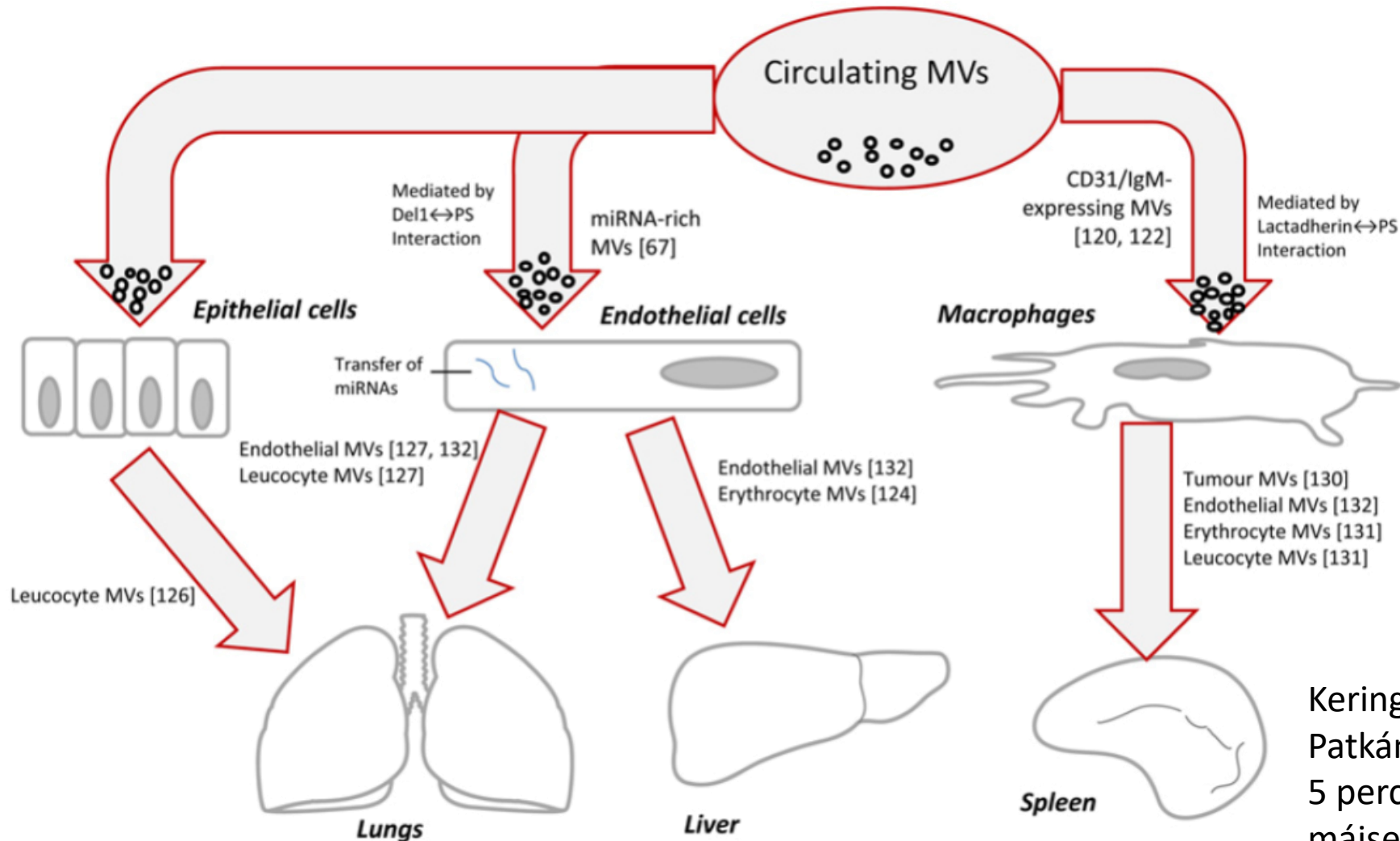
Myometrium



KERINGŐ EV MINTÁZAT ÖSSZEFOGLALÓ



KERINGŐ EV BIODISZTRIBUCIÓJA

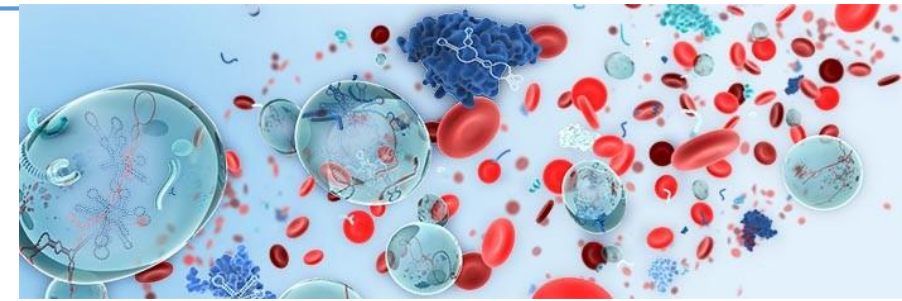


Keringő EV clearance:
Patkányba injektált Ch jelölt MV 80%-a
5 perc alatt eliminálódott és 55%-át a
májsejtek vették fel.

EV BIOMARKER KARDIOVASZKULÁRIS KÓRKÉPEKBE

Biomarker: objektíven mért, normális biológiai funkciót, patogén folyamatot, vagy terápiás beavatkozásra adott farmakológiai választ felmérő mutató

Jelentősége: korai felismerés és terápiás döntés segítése



Számos tanulmány összefüggést talált a **Framingham rizikó** (kardiovaszkuláris esemény rizikója) és a keringő EV között:

CD144+ MV prognosztikus értékű egy multi marker panelben a magas rizikójú heterogén szívkoszorúér beteg populációban

CD31+/AxV+ MV összefüggést mutatnak a kardiovaszkuláris halálozás rizikójával és a revaszkularizáció szükségességével, stabil szívkoszorúér betegpopulációban.

GYÓGYSZERHATÁS A KERINGŐ EV MINTÁZATRA



Statinok: csökkentik PLT, FVS és endotél eredetű MVk számát lipid független úton (rho kináz útvonalon keresztül)

Clopidogrel szint fordítottan arányos a PLT MV szinttel
Csökkenti az endotél eredetű MV szintet
(P2Y12 rec – ADP kemoreceptor kötődik irreveribilisen PLTen)



Aszpirin csökkenti a keringő PLT és endotél sejt eredetű MV szintet

Pioglitazon (PPARgamma agonista) csökkenti endotéliális MV számot metabolikus szindrómában (nukleáris receptorok befolyásolásán keresztül)

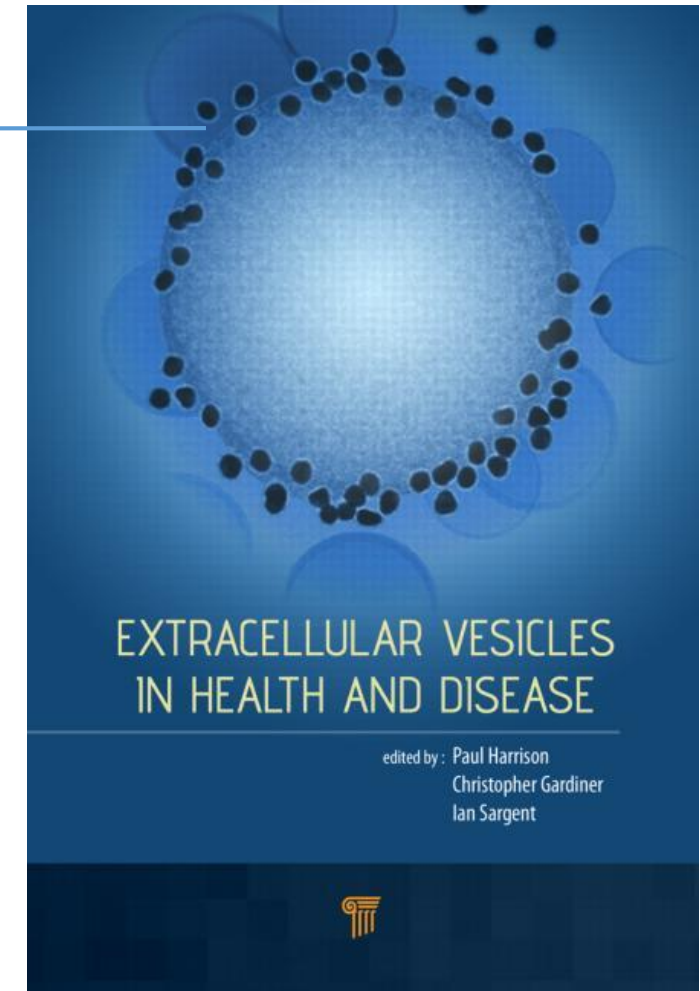
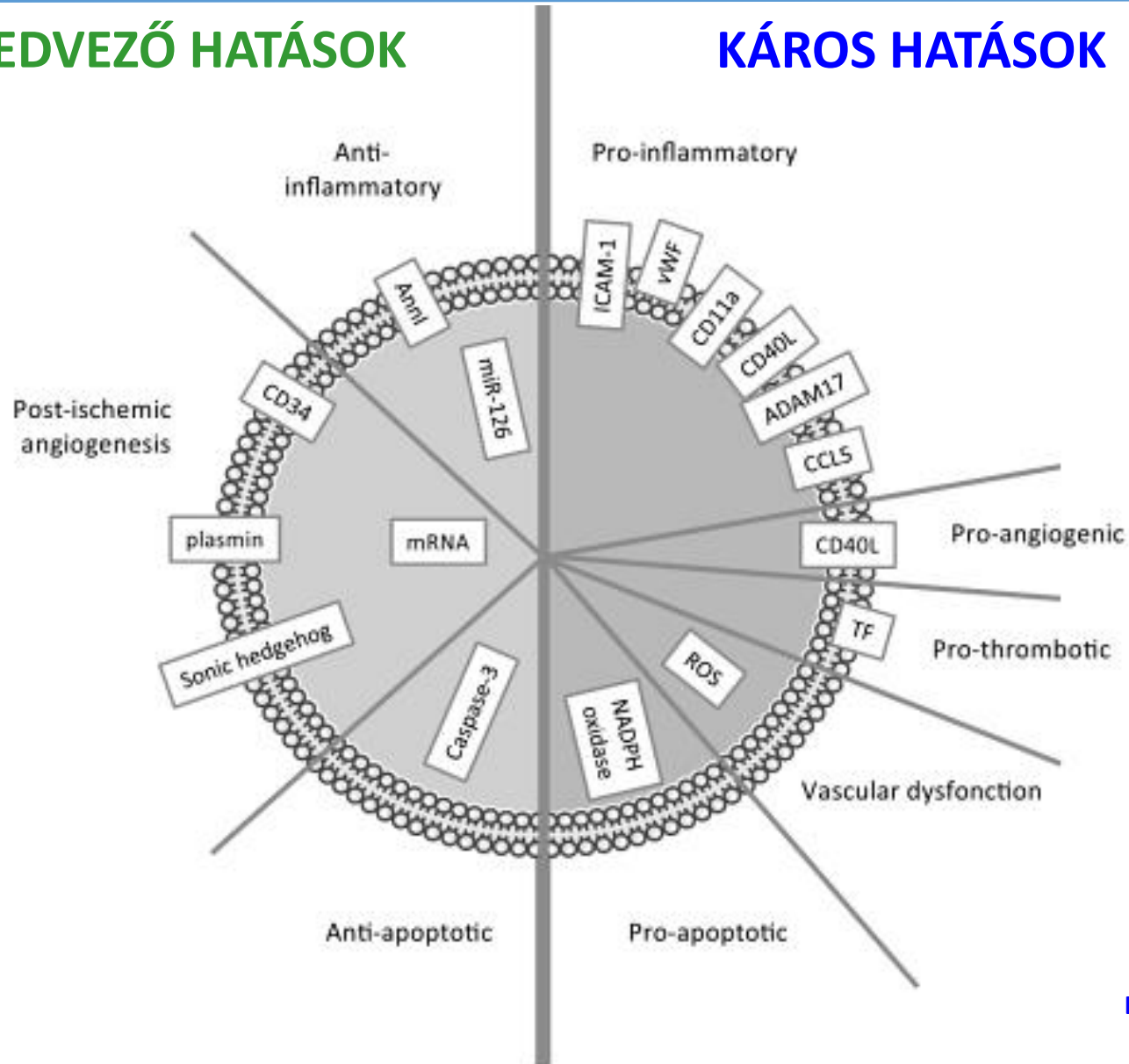




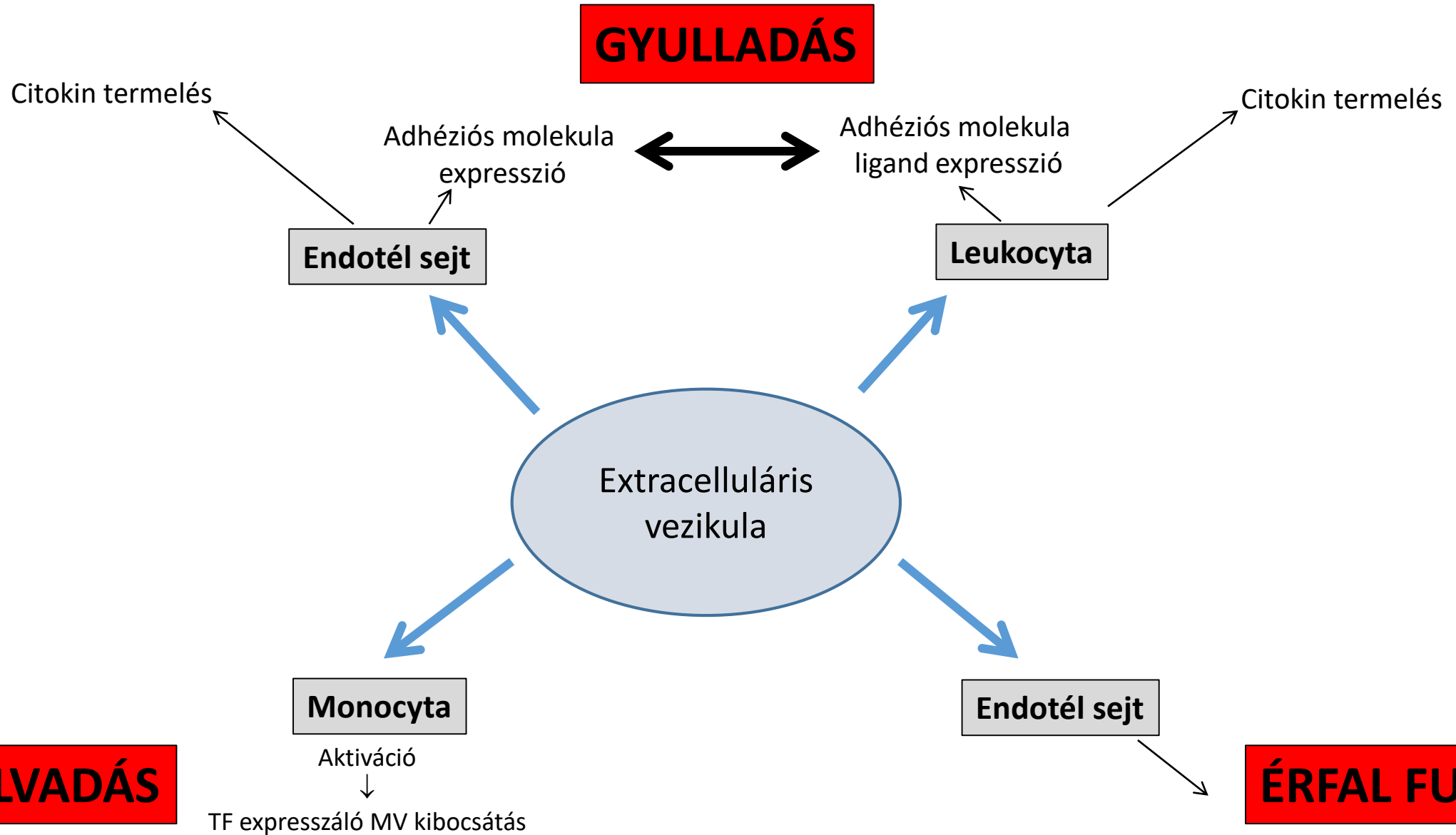
ÖSSZEGZÉS (1)

KEDVEZŐ HATÁSOK

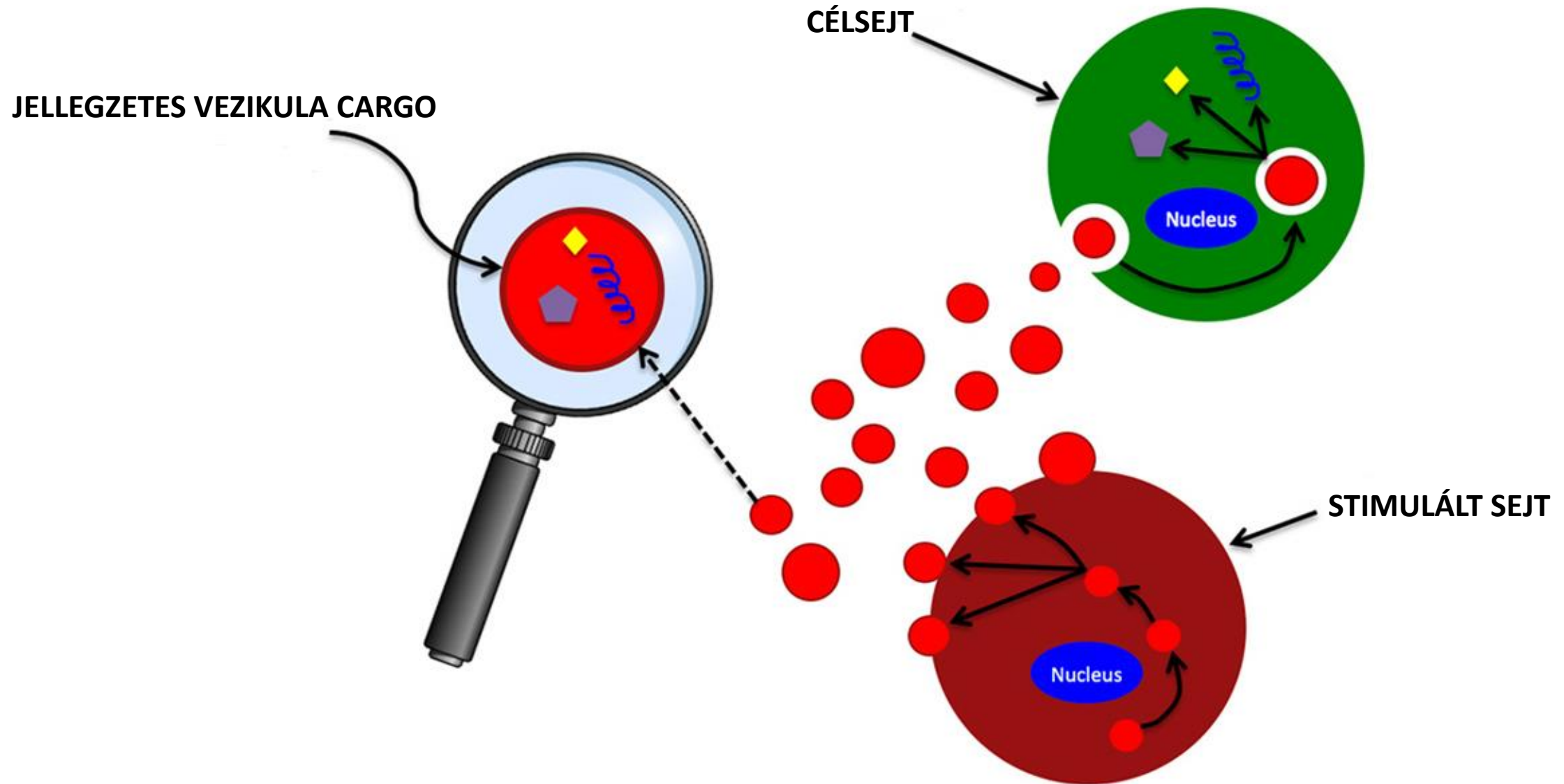
KÁROS HATÁSOK



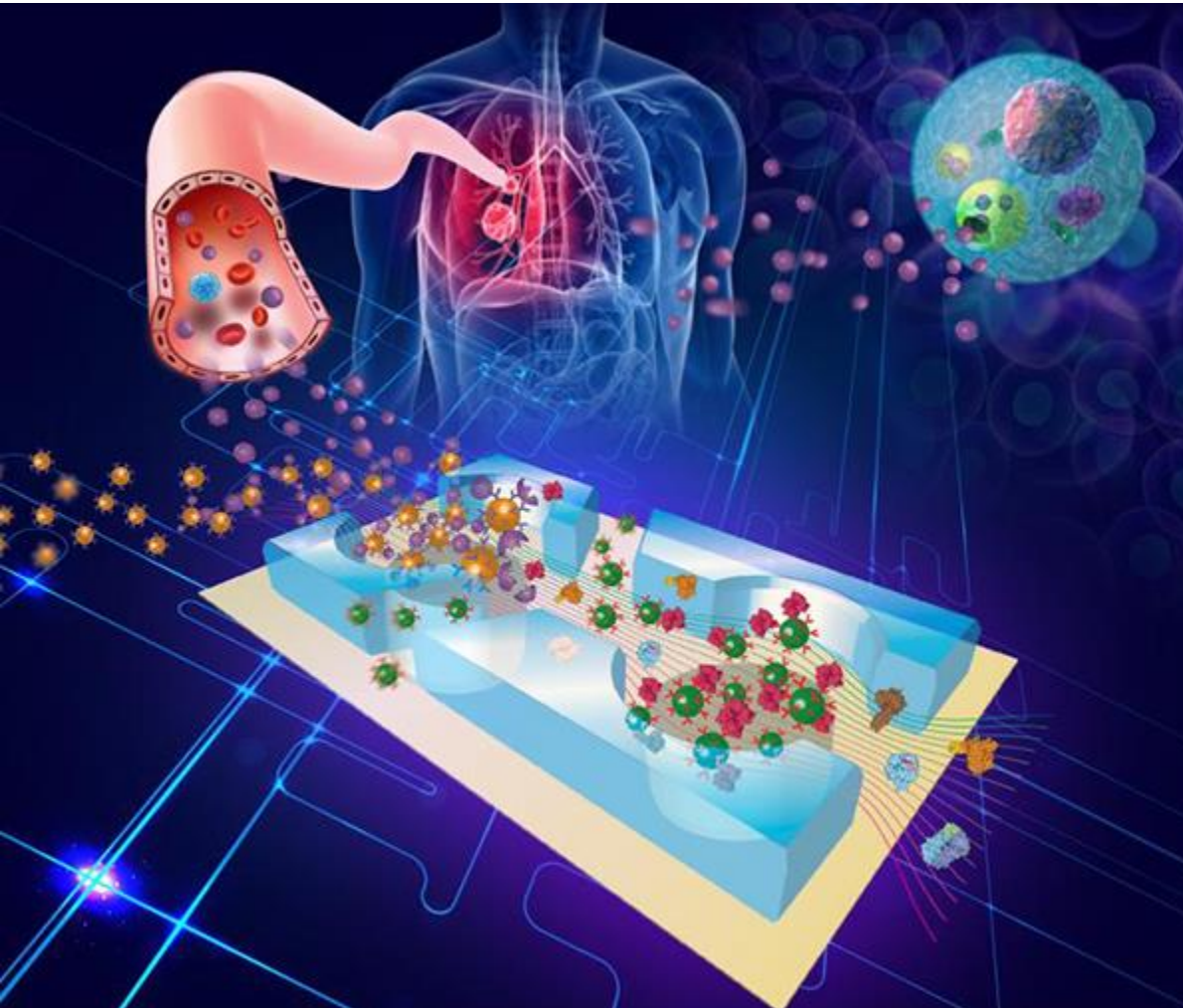
ÖSSZEGZÉS (2)



ÖSSZEGZÉS (3)



KITEKINTÉS



1. Kórisme

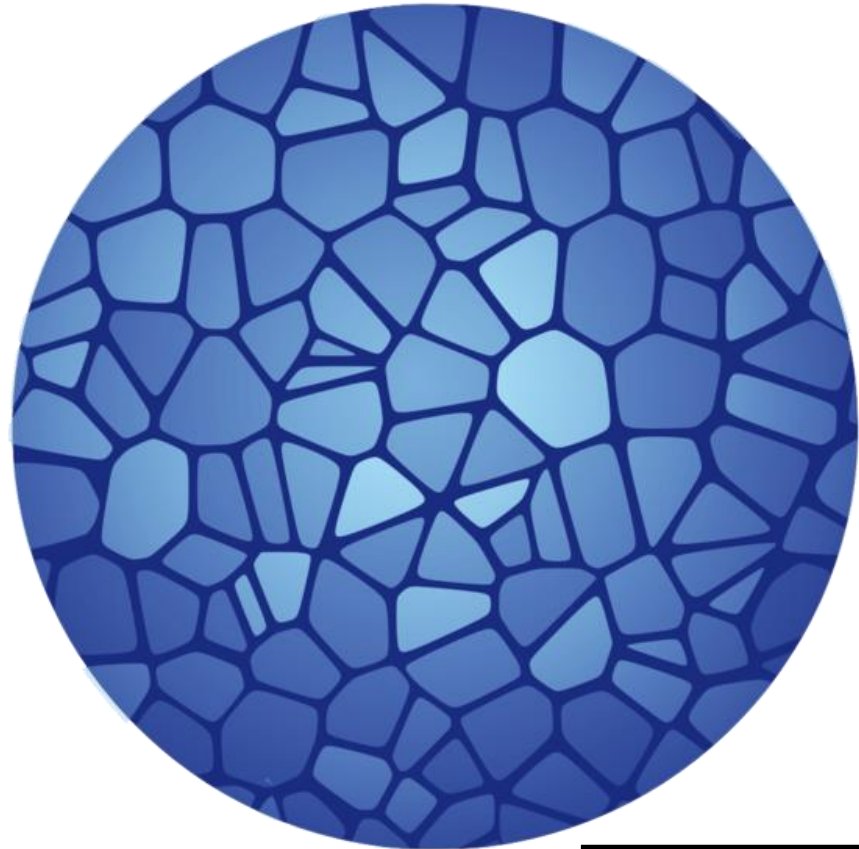
Kulcsfontosságú jellemző keringő EV alcsoport **azonosítás**

2. Kórjóslat

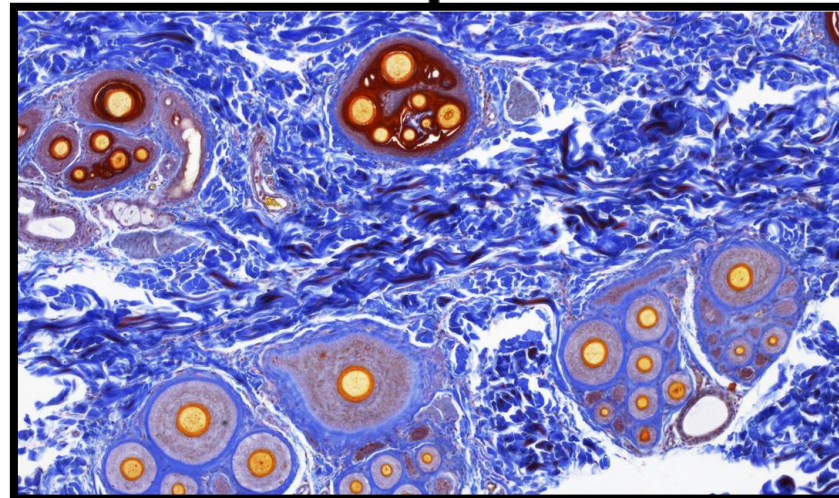
Azonosított vezikulapopuláció szintjének **követése**

3. Kezelési stratégia

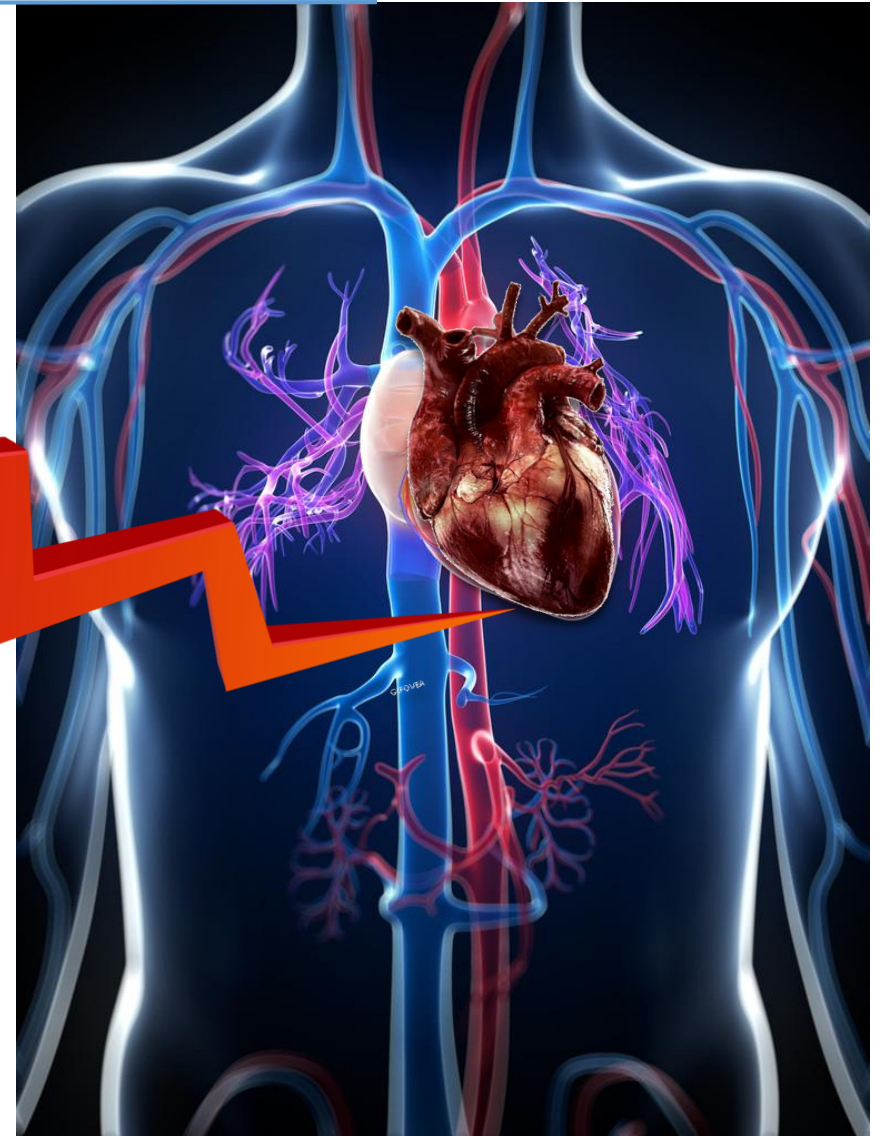
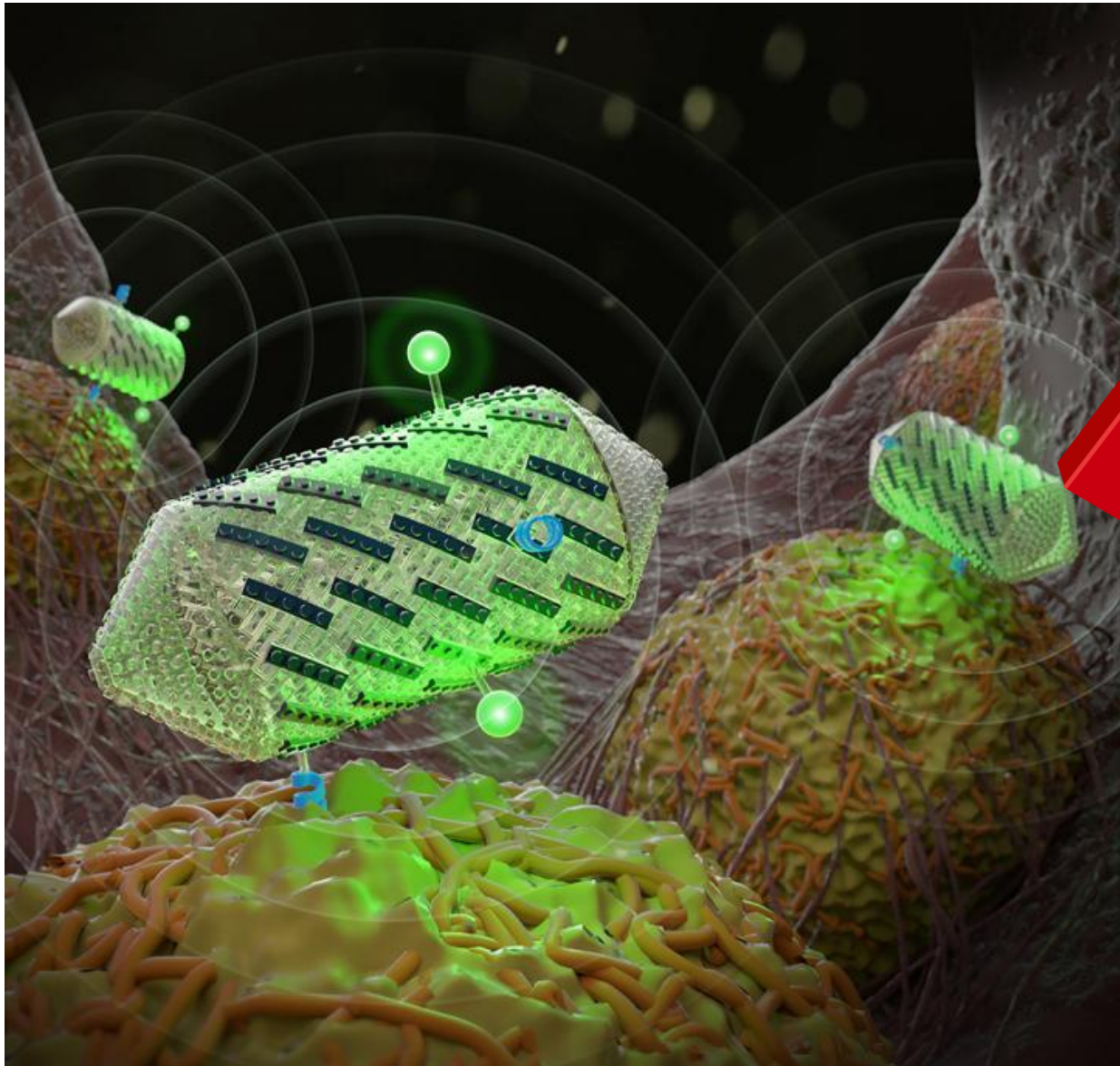
Szöveti reparációt/ regenerációt elősegítő EV-al való **kezelése**



HUMAN CELL ATLAS



EXTRACELLULÁRIS VEZIKULÁK IGÉRETES ORVOSTUDOMÁNYI ALKALMAZÁSAI





"IF I HAVE A THOUSAND IDEAS AND ONLY
ONE TURNS OUT TO BE GOOD,
I AM SATISFIED." ALFRED NOBEL

