

Beszámoló:**„A traumás agykárosodást követő autoregulációs zavar és vér-agy gát károsodás mechanizmusai” című 123798 azonosítójú pályázathoz**

A traumás agykárosodás (TBI) a magas halálozásnak és a túlélőkben visszamaradó rokkantságnak köszönhetően világszerte vezető egészségügyi probléma. A TBI, bekövetkezésekor, kaszkádszerű folyamatokat indít el, amelyek agyi ödéma és emelkedett koponyaűri nyomás kialakulásán keresztül másodlagos agyi sérüléshez vezetnek. Mindebben vaszkuláris tényezők, úgy mint az agyi véráramlás autoregulációjának károsodása valamint a vér-agy gát zavara központi szerepet játszanak. Azonban, mivel ezek a vaszkuláris mechanizmusok nem ismertek, nem áll rendelkezésre a TBI-vel összefüggő másodlagos agyi károsodás hatékony prevenciójára és gyógyítására alkalmas klinikai eljárás. Irodalmi adatok és saját előzetes eredményeink szerint a TBI cerebrovaszkuláris mitokondriális oxidatív stresszhez vezet, ami a) karosítja az agyi erek autoregulációs működését, b) amelyet redox-szenzitív dilatátor (TRPV4-BKCa) és konstriktor (TRPC6-20HETE) mechanizmusok modulálhatnak; valamint c) a vér-agy gát zavarához hozzájáruló proteolitikus mechanizmusokat aktivál a mikrovaszkuláris érfalban és a neurovaszkuláris egység celluláris károsodásához vezet. Ezek alapján célul tűztük ki, hogy tisztázzuk 1) a mitokondriális oxidatív stressz valamint redox-érzékeny vaszkuláris mechanizmusok szerepét a TBI-t követő autoregulációs zavar kialakulásában; valamint 2) a TBI-hez kapcsolódó vér-agy gát zavar pontos mikrovaszkuláris mechanizmusait. A kutatási tervben proponált céloknak megfelelően tisztáztuk, hogy traumás agykárosodás után agyi erek myogén, nyomás-indukálta válasza gyengül. Ennek hátterében a TBI-indukálta fokozott vasculáris mitokondriális hidrogen-peroxid termelődés áll. A H₂O₂ agyi erek TRPV4 csatornáin keresztül aktiválja az érfali símaizom cálcium-aktiválta kálium csatornáit, amik a sejtek hyperpolarizálásán keresztül az erek renyhébb tónusához vezetnek. Ezeket az eredményeket a terület vezető folyóiratában közzétettük (J Neurotrauma. 2018 Jan 12. doi: 10.1089/neu.2017.5056.)

Amint fent említettem, a traumás agykárosodás (TBI) vezető halálok világszerte, valamint a túlélők élethosszig tartó kognitív zavarokkal küzdenek. A TBI többek között a vér-agy gát (BBB) zavarához vezet, amely másodlagos neurális diszfunkciót okoz. A magasvérnyomás betegség a leggyakoribb cerebrovaszkuláris rizikó tényező, amely a traumás koponyasérülteket érinti, szignifikánsan modulálja a TBI-okozta vaszkuláris eltéréseket. Jelen vizsgálatunkban azt feltételeztük, hogy TBI-t követően 1) a vér-agy gát zavar nagyobb mértékű lesz hipertóniás mint normotenziós patkányokban, 2) ez fokozott neuroinflammációval, 3) és súlyosabb kognitív zavarral jár. Kezdeti eredményeink hipotézisünket nem igazolták. Azt találtuk, hogy súlyos koponya trauma 2 héttel a trauma után mind normotenziós, mind hipertóniás patkányok kognitív zavarához vezet, amihez mind a két kísérleti csoportban hasonló nagyságú vér-agy gát károsodás társul a ZO-1, occludin és claudin-5 BBB fehérjék csökkent expressziójával. A BBB zavar mindkét csoportban corticalis és hippocampalis neuroinflammációs citokinek (IL-1, IL-6, TNF) szignifikáns emelkedéséhez vezetett. Ennek megfelelően egy új hipotézist teszteltünk: feltettük, hogy enyhe koponya trauma súlyosabb vér-agy gát zavart valamint kognitív deficitet okoz hipertóniás patkányokban, mint normotenzív állatokban. Azt találtuk, hogy hipertóniás patkányokban az egyszeri, enyhe koponya trauma 2 héttel az impakt után szignifikáns vér-agy gát zavart és a ZO-1 BBB fehérje csökkent kifejeződését okozta, míg a BBB zavara valamint a BBB-t alkotó fehérje diszregulációja nem volt kimutatható normotenzív állatokban. A BBB zavarral asszociáltan hipertóniás patkányokban az IL-6 corticalis és hippocampalis, valamint IL-1 hippocampalis expressziója szignifikánsan fokozódott a normotenziós állatokban látott expresszióhoz képest. Azt

találtuk, hogy az említett kóros mikrovasculáris és neuronális folyamatokkal asszociáltan egyszeri enyhe koponya traumát követően 2 héttel hipertóniás patkányokban szignifikáns kognitív zavar mutatható ki, ami normotenzív patkányokban nem található meg. Szintén tisztáztuk, hogy hipertóniás patkányokban egyszeri enyhe koponya trauma perzisztens cerebrovaszkuláris mitokondriális oxidatív stresszt idéz elő, amiben a NOX4 NADPH oxidáz aegység központi szerepet játszik. A BBB károsodást közvetlenül a cyclophilinA-MMP9 útvonal fokozott aktivitása hozza létre, ami cyclosporin kezeléssel preventálható, a BBB károsodás kivédhető. Ezen eredmények közlésre előkészítés alatt állnak.

Korábbi preklinikai kutatásainkban kimutattuk, hogy az öregedés, valamint enyhe koponya trauma a vér-agy gát károsodásához vezet, aminek szerepe lehet a mikrovérzések kialakulásában. Erre építve kimutattuk, hogy enyhe koponyás agykárosodást követően idősekben nem alakul ki több mikrovérzés, a látott fokozott kognitív zavar és járás-egyensúly ("gait") zavar hátterében más neurovaszkuláris eltérések állhatnak. Az ebből készült közlemény publikálás alatt áll (Toth L. et al., *Frontiers in Aging Neuroscience*).

Az általunk feltárt cerebrovaszkuláris pathomechanizmus, ami koponya sérülés után az agyi autoreguláció károsodásában szerepet játszik, olyan molekuláris célpontokat ad, amiknek terápiás befolyásolása az autoregulációs zavart visszafordíthatja koponya traumás betegekben. Ennek jelentőségét az adja, hogy az autoregulációs zavar a betegség kimenetelét alapvetően, negatívan meghatározó tényező.

Szintén, a vér-agy gát zavar keletkezésében enyhe koponya trauma és magasvérnyomás szinergizmusának és klinikai jelentőségének feltárása egyrészt változtathatja a jelenleg érvényben lévő diagnosztikai megközelítésem, másrészt az azonosított mechanizmus révén, az abban szereplő mediátorok farmakológiai befolyásolásával, a vér-agy gát zavar kialakulása megelőzhető, a kognitív hanyatlás csökkenthető.

Dr. Tóth Péter
Idegsebészeti Klinika
Pécsi Tudományegyetem