

AZ ASZKORBÁT EPIGENETIKAI SZEREPE A KANYARGÓS ARTÉRIA SZINDRÓMA PATOMECHANIZMUSÁBAN

Varga Viola¹, Veszelyi Krisztina¹, Németh Csilla Emese², Margittai Éva¹

¹Semmelweis Egyetem, Transzlációs Medicina Intézet, Budapest;

²Semmelweis Egyetem, Molekuláris Biológiai Tanszék, Budapest

A C-vitamin felfedezése óta jól ismert antioxidáns, az epigenetikai szabályozásában betöltött szerepét azonban csak a közelmúltban írták le. Redukált és oxidált formában is átjuthat a sejtmembránokon különböző transzporterek segítségével. A sejtmagba bejutott aszkorbát a DNS- és a hisztondemetilázok kofaktoraként is működhet. Ismert egy ritka kötőszöveti betegség, a kanyargós artéria szindróma, melyben a dehidroaszkorbát transzportja hibát szenved a sejtek endomembránjaiban a GLUT10 glukóztranszportert kódoló gén mutációja miatt.

Feltételezéseink szerint a nukleáris aszkorbát koncentráció különbözik a kanyargós artéria szindróma sejt- és állatmodelljeiben, és ez az érintett faj epigenetikai mintázatának módosulását okozza. Ezért célul tűztük ki a C-vitamin szubcelluláris eloszlásának jellemzését modellrendszereinkben, valamint az 5-metil-citozin és az 5-hidroxi-metil-citozin szintjének vizsgálatát mind globálisan, mind helyspecifikusan.

A kanyargós artéria szindrómás betegekből izolált fibroblasztokban alacsonyabb sejtmagi aszkorbát-felhalmozódást találtunk mind aszkorbát, mind dehidroaszkorbát hozzáadása után a kontroll fibroblasztokhoz viszonyítva. A kontroll csoportból és a betegekből származó fibroblasztok DNS-mintáit elemezve azt találtuk, hogy utóbbiak esetében a globális 5-hidroxi-metil-citozin szint alacsonyabb volt, és ezt aszkorbát hozzáadásával sem lehetett jelentősen módosítani. A GLUT10 génkiütött egérmódel létrehozására is sor került, ám ezek az egerek nem mutattak észrevehető fenotípusos elváltozásokat, és a redox homeosztázisuk valamint az aszkorbát intracelluláris eloszlása is normális volt. Munkacsoportunk jelenleg kettős génkiütött egerek kitenyésztésén dolgozik, amelyekből a GLUT10 mellett hiányzik az L-gulonolakton-oxidáz enzim is, ami az aszkorbát-bioszintézis utolsó lépését katalizálja. Ezek a dupla génkiütött egerek várhatóan rekapitálják majd a humán kanyargós artéria szindrómát.

Eredményeink megerősíthetik azt az elgondolást, mely szerint a kanyargós artéria szindróma egy aszkorbát -kompartmentalizációs rendellenességnek tekinthető.