

Projektnummer: 88öu1		HUF 1 616 000 EUR 240
Antragsteller: Dr. Zoltán Giricz	Institut: Semmelweis Universität, Budapest, Ungarn	
Projektpartner: Dr. Mariann Pavone-Gyöngyösi	Institut: Medizinische Universität Wien	
Titel: Autophagie in der Kardioprotektion		

Art der Förderung:

- Workshop, Konferenz
- Publikation, Lehrmaterial
- Forschungsprojekt
- Unterrichtsprojekt

Bericht

Das Hauptziel der Bewerbung war die Untersuchung des Autophagie-Zustandes bei kardioprotektiven Prozessen gegen akute Ischämie/Reperfusionsschaden in einem klinisch bedeutsamen Großtiermodell.

Bei der erfolgreichen Ausführung des Bewerbungsprojektes haben wir mit Hilfe von weiteren Förderungsmitteln Untersuchungen an 96 Stk. 25-40 kg schweren Hausschweinen durchgeführt. Die Tiere wurden einer myocardialen Ischämie in der Länge von 90 Minuten und einer Reperfusion in der Länge von 3 Stunden oder 3 Tagen ausgesetzt. Bevor einer längeren Ischämie wurde eine Gruppe der Tiere durch eine 3×5-5 Minuten lange myocardiale Ischämie preconditioniert. Eine andere Gruppe wurde postconditioniert, dies wurde durch 6×30 Sekunden lange myocardialen Ischämie und Reperfusion nach der langen Ischämie erreicht. Weiterhin wurde eine andere Gruppe der Tiere an ferner ischämischen Preconditionierung beteiligt, dies wurde durch eine 4×5 Minuten lange Abklemmung des linken-hinteren Beines während der myocardialen Ischämie erreicht. Letztendlich wurde sowohl das Ausmaß der myocardialen Beschädigungen als auch die Effektivität der Eingriffe mit Hilfe von histologischer Färbung und MRI Untersuchung bestimmt. Aus einigen Tieren wurden Blutproben entnommen und Biopsien gesammelt.

In diesen Untersuchungen wurde es bewiesen, dass für die Charakterisierung der Effektivität kardioprotektiver Prozesse in Großtiermodellen und wahrscheinlich in klinischen Untersuchungen, außer der Ausdehnung des klassisch akzeptierten Infarktgebietes, neue Parameter angewendet werden können. Diese Variablen können die Ausdehnung des Ödems in der MRI Aufnahme und die Anwesenheit und Ausmaß der mikrovaskulären Obstruktion sein.

In unseren Untersuchungen wurden weiterhin funktionell-genomische Messungen mit hoher Durchlässigkeit durchgeführt, so wie Massive Parallel Micro-RNA-PCR und Messenger-RNA Deep-Sequenzierung, die Ergebnisse wurden mit netzwerkanalytischen Methoden bewertet. Folge dieser Messungen wurden zahlreiche mikro-RNS identifiziert, die wahrscheinlich eine Rolle in der Effektivität der untersuchten kardioprotektiven Eingriffen spielen. Unsere Untersuchungen haben gezeigt, dass ein bedeutendes Teil der gefundenen mikro-RNS wahrscheinlich die Expression der Autophagie beteiligten Proteinen modulieren kann, die im Fokus unseres Projektes stehen. Diese Ergebnisse wurden durch Untersuchung der Expressionsveränderungen von Zielproteinen validiert, jedoch haben bisher weder LC3, noch Beclin-1, noch die Proteine des mTOR-systems kein bedeutend unterschiedliches Expressionsmuster in non-ischämischen Zonen des Herzwesens gezeigt. Diese Untersuchungen werden derzeit an den ischämischen und infarzierten Bereichen des Herzmuskulatur durchgeführt. Unsere bisherigen Ergebnisse zeigen, dass im Kontrast mit unserer vorherigen Hypothese die Modulation der Autophagie in kardioprotektiven Eingriffen wahrscheinlich zu keinen therapeutischen Mitteln führen wird.

Über unsere jetzige Feststellungen wurde eine originelle Publikation in eine prestigevolle Zeitschrift eingereicht, die derzeit unter Revision steht. Eine weitere Publikation steht unter Bearbeitung. Wir haben die Forschungsergebnisse an zahlreichen internationalen und heimischen Konferenzen veröffentlicht. Diese Forschung wird die Basis einer in naher Zukunft einzureichenden und einer weiteren PhD Dissertation bilden.

Publikationsliste:

1. In vivo MRI and ex vivo histological assessment of the cardioprotection induced by ischemic preconditioning, postconditioning and remote conditioning in a closed-chest porcine model of reperfused acute myocardial infarction: importance of microvasculature. Baranyai T, Giricz Z, et al. *Revizió alatt a Basic Research in Cardiology folyóiratban*, 2016. október.
2. Ischemic postconditioning prevents ischemia-induced acute myocardial dilation and limits cardiac edema in a clinically relevant, closed-chest pig model of acute myocardial infarction. T. Baranyai et al, XXXIII. Annual Meeting of the ISHR, Bordeaux, France, 01-04.07.2015.

Publikationsverzeichnis: