

Caveolák szerepe a szürke hályog képződésében: humán szemlencse epithelsejtjeinek vizsgálata

Magyar Márton dr.¹ ■ Zsiros Viktória² ■ L. Kiss Anna dr.²
Nagy Zoltán Zsolt dr.¹ ■ Szepessy Zsuzsanna dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet, Budapest

Bevezetés: A caveolák a plazmamembrán palack alakú, nem klatrinasszociált, 50–100 nanométer nagyságú befűződési, melyeknek legfontosabb integráns membránfehérjéje a caveolin-1. A caveolák kiemelt szerepet töltenek be a sejtek működésében – a vesicularis transzportban, a sejtciklus szabályozásában –, és platformként szolgálnak klasszikus és alternatív jelátviteli folyamatokhoz.

Célkitűzés: Vizsgálataink célja a caveolák morfológiai és a caveolin-1 fehérje immunhisztokémiai kimutatása és összehasonlítása fiatal, kontroll (myop, hypermetrop) és szürke hályogos humán szemlencse elülső lencsetokjának epithelialis sejtjeiben. Így arra a kérdésre kerestünk választ, hogy a caveoláknak lehet-e szerepük a szürkehályog-kialakulás folyamatában.

Módszer: A nagy myop és hypermetrop (kontroll-), valamint idős, elszürkült lencsével rendelkező betegek refraktív célból végzett műtétje során nyert elülső lencsetokokat mint szövetmintákat vizsgáltuk. Mindkét vizsgálati csoportban az elülső lencsetokok ultravékony metszeteit transzmissziós elektronmikroszkópiával tanulmányoztuk, valamint a szövetminták félvékony metszetein immunhisztokémiai jelölést végeztünk polyclonalis caveolin-1- és cavin-1-ellenes antitestekkel.

Eredmények: Az immunhisztokémiai eredmények alapján a kontrollcsoportban a lencseepithelsejtben jelentős caveolin-1-jel mellett alacsony cavin-1-jel mértünk. A szürke hályogos mintákban azonban erőteljes cavin-1-expresszió és a kontroll- (myop) sejtekben tapasztalt mértékű caveolin-1-szignál volt megfigyelhető. Az elektronmikroszkópos képeken kontrollesetben caveolák gyakorlatilag nem voltak kimutathatók, míg a cataractás metszeteken emelkedett mennyiségű caveolát figyeltünk meg.

Következtetés: Mivel a cavin-1 szükséges a caveolin-1 mellé, hogy a caveolák jellegzetes morfológiája kialakuljon, feltételezzük, hogy a cavin-1-expresszió változása tehető felelőssé az elektronmikroszkópos felvételeken megfigyelhető eltérésekért. Ezen eredmények utalhatnak arra, hogy a caveolák szerepet játszhatnak a szürkehályog-képződés folyamatában.

Orv Hetil. 2019; 160(8): 300–308.

Kulcsszavak: caveola, caveolin-1, cataracta

The role of caveolae in cataractogenesis: examination of human lens epithelial cells

Introduction: Caveolae are flask shaped with 50–100 nm size, non-clathrin associated invaginations of the plasmamembrane. The main membrane protein of the structures is caveolin-1. Caveolae play an important role in numerous cellular functions including vesicular transport and cell-cycle regulation, and create platforms for classical and alternative signaling pathways. According to international studies, caveolae may influence the physiology and pathology of lens epithelial cells.

Aim: The aim of the study was to examine and compare the morphology of caveolae and the immunohistochemical difference of caveolin-1 in control (myopic and hyperopic) lens epithelial cells and human lens epithelial cells affected by cataract. Authors investigated whether caveolae might have a role in cataractogenesis.

Method: Anterior lens capsules were obtained by capsulorhexis during surgery of senile cataract and refractive surgery of the clear lens. Ultra-fine sections have been studied by transmission electron microscopy, and semi-fine samples were labelled for immunohistochemistry with polyclonal caveolin-1 and cavin-1 antibodies.

Results: By immunohistochemistry, in the control group, significant caveolin-1 label with low cavin-1 signal were measured in the lens epithelial cells. In the cataract group high cavin-1 and caveolin-1 expression was detected. In the control group, caveolae were not observed, but in the lens epithelial cells with cataract, increased number of caveolae have been detected by electron microscopy.

Conclusions: For the development and maintenance of the specific caveolae shape, caveolin-1 is needed to be accompanied by cavin-1. Therefore, it is presumable that the increased expression of cavin-1 could explain the higher number of caveolae in the cataract group. These results might suggest that caveolae might play a role in cataractogenesis.

Keywords: caveola, caveolin-1, cataract

Magyar M, Zsiros V, L Kiss A, Nagy ZZs, Szepessy Zs. [The role of caveolae in cataractogenesis: examination of human lens epithelial cells]. *Orv Hetil.* 2019; 160(8): 300–308.

(Beérkezett: 2018. szeptember 21.; elfogadva: 2018. október 16.)

Rövidítések

BSA = (bovine serum albumin) marha-szérumalbumin; CSD = (caveolin scaffolding domain) caveolinállvány-régió; DAPI = (4,6-diaminido-phenilindole) 4,6-diaminido-fenilindol; MAPK = (mitogene-activated protein kinase) mitogén aktiválta proteinkináz; NF κ B = (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells) kappa-könnyűlánc-erősítő nukleáris faktor aktivált B-sejtekben; PBS = (phosphate-buffered saline) foszfátpufferelt sóoldat; PKC = (protein kinase-C) proteinkináz-C; TEM = (transmission elektronmicroscopy) transzmissziós elektronmikroszkópia

Több mint hatvan év telt el azóta, hogy *Palade* elsőként leírta a caveolákat, a plazmamembrán ómega alakú – a hagyományos klatrinburkos vesiculáktól eltérő – befűződéseit [1] (1. ábra). Eleinte, amikor ezen 50–100 nanométeres egységeket kutatták, a vesicularis transzporton kívül nem tulajdonítottak nekik egyéb szabályozó szerepet. Negyven év sem telt el a felfedezés után, amikor a caveolák legfontosabb marker fehérjéje, a caveolin-1 leírásra került, ezzel újabb korszakot indítva el a caveolakutatásban.

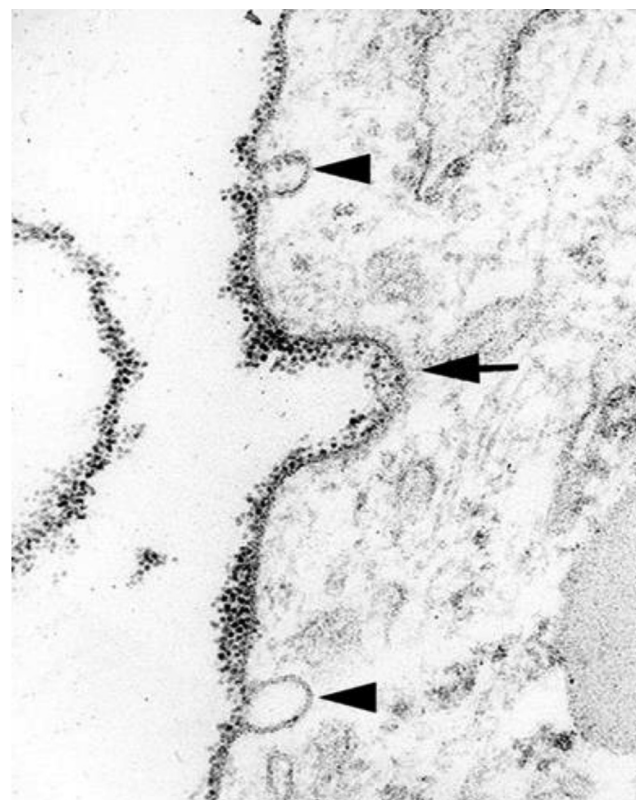
A vesicularis transzporton kívül a fehérje kiemelt fontosságú nemcsak a koleszterinhomoeosztázisban, a sejtciklus szabályozásában (apoptózis, sejtosztódás), hanem a sejt polaritás kialakításában is. Ezeken felül a klasszikus és alternatív jelátviteli pályák szabályozásában betöltött szerepe áll jelenleg a kutatások középpontjában [2–5].

A sejtek fiziológias működése mellett a caveolin-1 szerepet játszik patológias folyamatokban is. Kiemelendő a jelentőségük az inzulinrezisztencia kialakulása mellett hypertrophiás cardiomyopathiában, atheroprotectióban és a daganatok létrejöttében is [6–9]. A szemészet több területén feltételezik a caveolin-1 fehérje szabályozó funkcióját. Például a fényérzékelés folyamatában, a vérretina gát kialakításában, a glaucoma patogenezisében és a cornea újraképződésében is [10–12].

A caveolin fehérjék mellett a caveolák kialakításáért egy másik fehérjecsalád is felelős, az úgynevezett cavin fehérjék. A cavin-1 a caveolák kialakításához elengedhe-

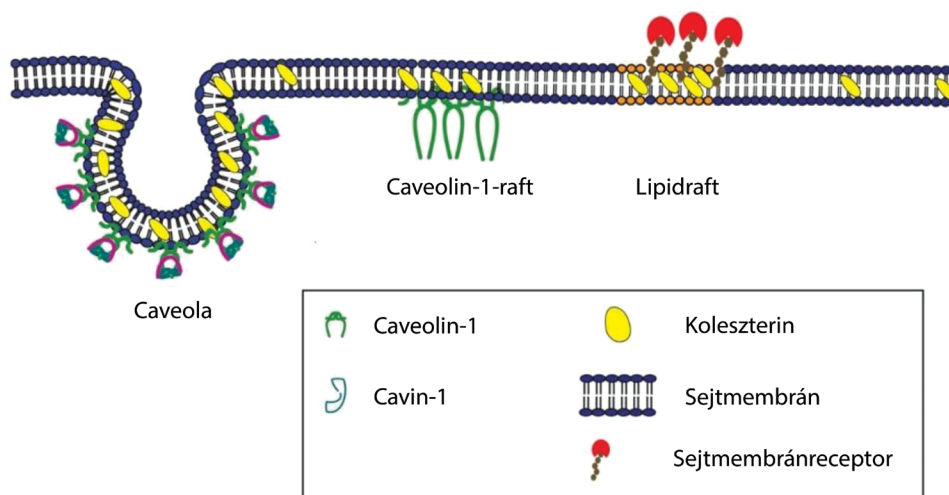
tetlen; amennyiben ez a fehérje hiányzik, a caveolák jellegzetes morfológiai struktúrája (ómega alak) nem jön létre [13, 14]. A cavin fehérjék egyéb lehetséges feladatai jelenleg is kutatások célpontját képezik [15] (2. ábra).

Az időskori szürke hályog (cataracta), a lencse elszűrülési folyamata, átlátszatlanná válása az egyik leggyakoribb szembetegség. Műtéttel napjainkban gyorsan, hatékonyan gyógyítható, amelyből Magyarországon évente kb. 84 ezret végeznek [16]. A cataracta kialakulásának mechanizmusa azonban a mai napig kérdéses, nem tisztázott folyamat. A kutatások azt mutatják, hogy az elülső



1. ábra

A caveolák és a klatrinburkos vesicula elektronmikroszkópos felvétele (TEM, 20 000 \times , dr. L. Kiss Anna anyagából). A nyílhegyek caveolákra, a nagy nyíl klatrinburkos vesiculára mutat



2. ábra | A caveolák szerkezete, a caveolák és cavinok elhelyezkedése (forrás: Shankar J., et al. Caveolin-1, galectin-3 and lipid raft domains in cancer cell signaling. *Essays in Biochemistry* 2015; 57: 189–201)

lencseepithelsejtek a legaktívabbak a szemlencsében, és ezek a sejtek felelősek a lencse metabolikus homeosztázisának biztosításáért, amelynek zavara cataractaképződéshez vezet [17] (3. ábra).

Korábban számos tanulmány vizsgálta különböző fajokban a caveolák megjelenését a lencseepithelsejtekben, azonban az eredmények rendkívül szerteágazóak, egymásnak ellentmondóak voltak [18]. Több kutatócsoport vizsgált humán lencsehám-sejtkultúrákat *in vitro* [19], azonban *in vivo* vizsgálatok eddig nem történtek. Kutatócsoportunk először hasonlított össze *in vivo* egészséges humán lencseepithel-szövetet szürke hályogos lencséből származó lencsehámsejtekkel.

Tanulmányunk célkitűzése, hogy humán elülső lencseepithelsejteket morfológiailag (elektronmikroszkóppal) és immunhisztokémiailag vizsgáljunk. A caveolák legfontosabb markereit, a caveolin-1 és cavin-1 fehérjék mennyiségének és lokalizációjának eloszlását hasonlítottuk össze egészséges (myop és hypermetrop) és szürke hályogos humán lencsehámsejteken.

Módszer

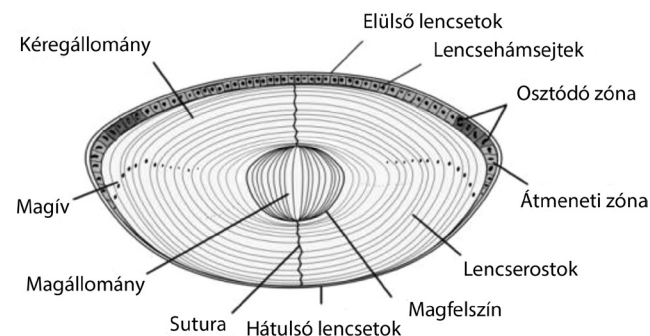
Két csoport mintáit tanulmányoztuk: az egyik csoportot nyolc időskori szürke hályogos beteg képezte (átlagéletkor 79 év), míg a másik csoportban nyolc (átlagéletkor 46 év) egészséges szemlencsés beteg szerepelt. Ez utóbbi populáció mint kontrollcsoport szerepelt a vizsgálatban, és nagyfokú, más néven patológiás myopia (12,0 D felett) [20] vagy nagyfokú hypermetropia (+6,0 D felett) miatt történt lencseextrakció, míg a szürke hályogos csoportnál időskori szürke hályog volt a műtéti indikáció. A vizsgálati szövetet a műtét során mechanikusan eltávolított elülső lencsetek és a szorosan rajta fekvő egyrétegű lencseepithel képezte. A minták, melyek femtoszekundumos lézerrel asszisztált műtétekből származnak, a vizsgálatba nem kerültek bele [21, 22].

Kétféle vizsgálómódszert alkalmaztunk: morfológiai vizsgálatokra transzmissziós elektronmikroszkópiát (TEM) és molekuláris vizsgálatot, fehérjekimutatást (caveolin-1, cavin-1) immunhisztokémiával.

Fixálás: A műtét során a capsulorhexis után az eltávolított mintákat azonnal fixáltuk, TEM-re 2%-os glutaraldehydben, majd 2%-os ozmium-tetroxidos (OsO_4) oldatban, immunhisztokémiára 4%-os paraformaldehidben egy órán át, majd 1%-os paraformaldehidben.

Elektronmikroszkópia: A glutaraldehydben fixált mintákat 0,1 M-os kakodilsav pufferben mostuk háromszor, majd felszálló alkoholsorban víztelenítés után 1%-os uranil-acetátba tettük, amely a negatív kontrasztért felelős. Ismét felszálló alkoholsor után propilén-oxiddal távolítottuk el az alkoholt, majd araldit és propilén-oxid 1 : 1 arányú elegybe ágyaztuk be. A mintákat Hitachi H-7600 transzmissziós elektronmikroszkóppal (Tokió, Japán) tanulmányoztuk.

Immunhisztokémia: A paraformaldehidben fixált mintákat kétszer mostuk PBS-ben, majd egyszer 0,02%-os glicines PBS-ben, majd emelkedő koncentrációjú zselatinokon át zselatinblokkokba ágyaztuk, melyeket 2,3 M-os cukoroldattal infiltráltunk egy éjszakán át, majd kisebb blokkokat készítettünk. Ezeket fém„pin”-ekre



3. ábra | A szemlencse szerkezete (forrás: <http://heritance.mc/anatomy-of-lens-in-eye/anatomy-of-lens-in-eye-jpg>)

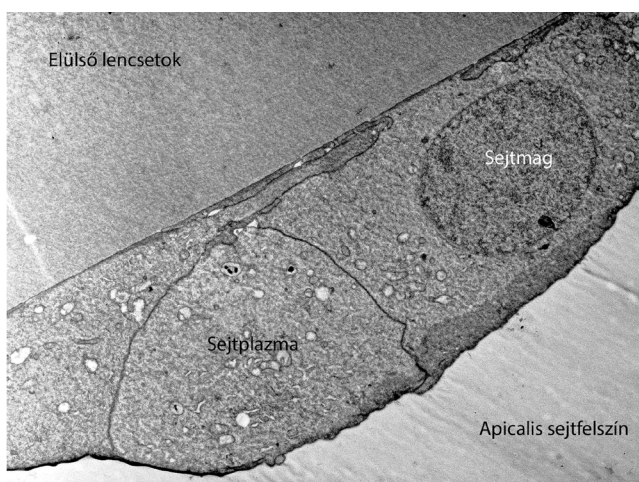
helyeztük, és metszésig folyékony nitrogénben tároltuk. Ezekből a blokkokból fagyasztott félvékony metszeteket készítettünk Leica Ultracut S ultramikrotommal (Bécs, Ausztria). A metszetek felvételére 2,3 M-os glükóz- és 1,8%-os metilcellulóz-oldat 1 : 1 arányú keverékét használtuk. A félvékony metszetek tárgylemezre kerültek: háromszor mostuk PBS-sel, majd egyszer 0,02 M-os glicin-PBS-sel. Ezután 1%-os marha-szérumalbumint (bovine serum albumin, BSA) tartalmazó PBS-sel mostuk. Ezt követően kerültek rá a primer antitestek 4 °C-on 1 éjszakán át, melyek polyclonalis (nyúl) caveolin-1- és polyclonalis (nyúl) cavin-1-ellenes antitestek voltak 1 : 200 arányban hígítva BSA-PBS-el. A primer antitest jelölésére sztreptavidin Alexa Fluor 488-at használtunk 1 : 200 hígításban (BSA-PBS-el). A sejtmagok festésére DAPI-t (4,6-diaminido-fenilindol) alkalmaztunk, majd a metszeteket fedtük, és Zeiss LSM780 konfokális mikroszkóppal (Oberkochen, Németország) vizsgáltuk.

Eredmények

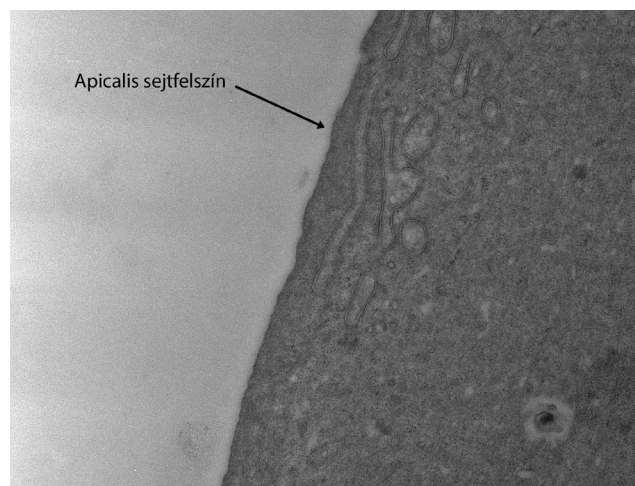
Transzmissziós elektronmikroszkópia

A kontrollcsoport mintáiból készített átnézeti képen látható az elülső lencsetok (mint módosult basalis membrán) és a rajta szorosan fekvő egyrétegű köbhám, az elülső lencseepithelsejtek rétege. A sejtek között jelentős átfedés, úgynevezett „overlapping” látható. Látható továbbá, hogy a fixálás és beágyazás során a sejtek membránja és a sejtservecskék épen megőrződtek, így alkalmasak a morfológiai vizsgálatokra (4. ábra).

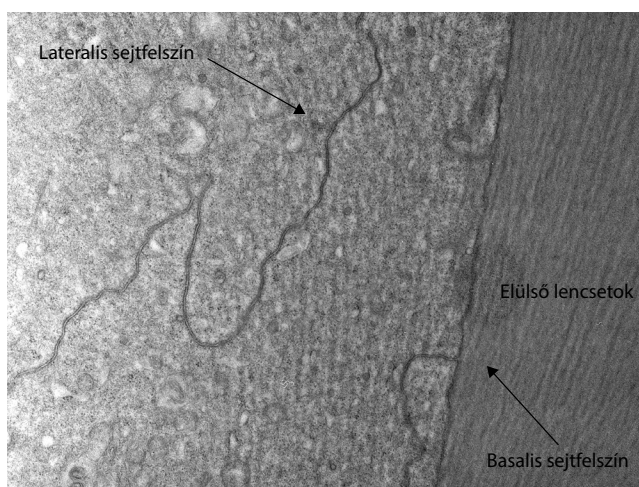
A kontrollcsoport képein caveoláknak megfelelő struktúrák nem figyelhetők meg sem a basalis, sem a laterális sejt felszínen, illetve az apicalis oldalon sem. A vizsgált metszeteken mindössze egyetlen caveolát sikerült azonosítani. A sejtek morfológiája minden metszeten megtartott volt, és nem volt működészavarra utaló jel (5., 6. és 7. ábra).



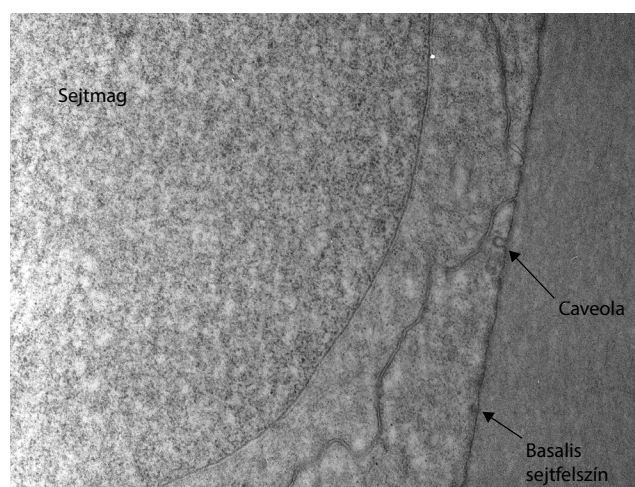
4. ábra | Elektronmikroszkópos átnézeti kép a lencseepithelsejtekről (TEM, 4000×)



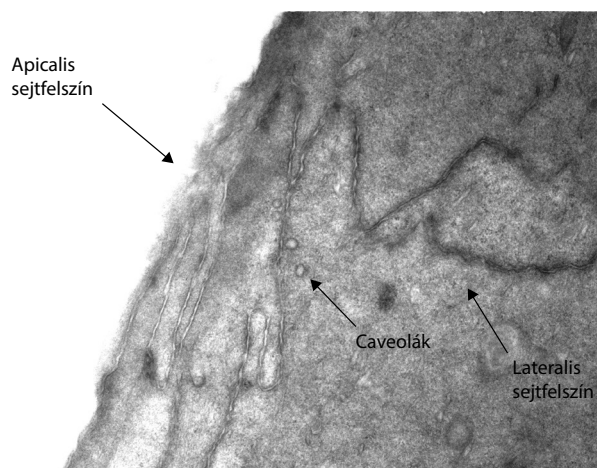
6. ábra | Egészséges szemlencse apicalis felszínének elektronmikroszkópos képe (TEM, 10 000×). Nem láthatók caveolák



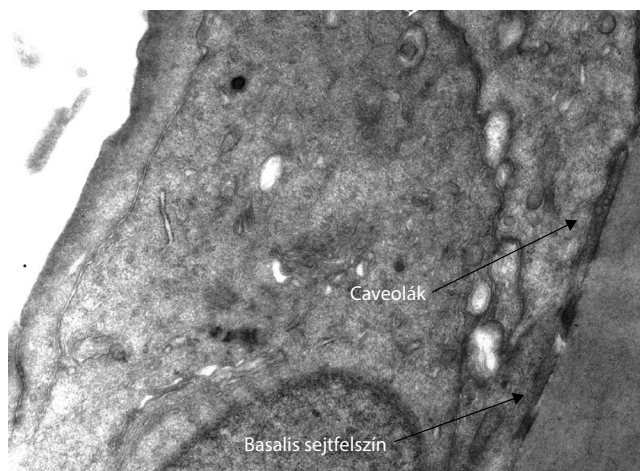
5. ábra | Egészséges szemlencse basalis és laterális felszínének elektronmikroszkópos képe (TEM, 10 000×). Nem láthatók caveolák



7. ábra | Egészséges szemlencse basalis felszínének elektronmikroszkópos képe (TEM, 10 000×). Egyetlen caveola látható



8. ábra | Cataractás szemlencse apicalis és lateralis felszínének elektronmikroszkópos képe (TEM, 12 000 \times). Lényegesen több caveola látható, mint a kontrollmintákon

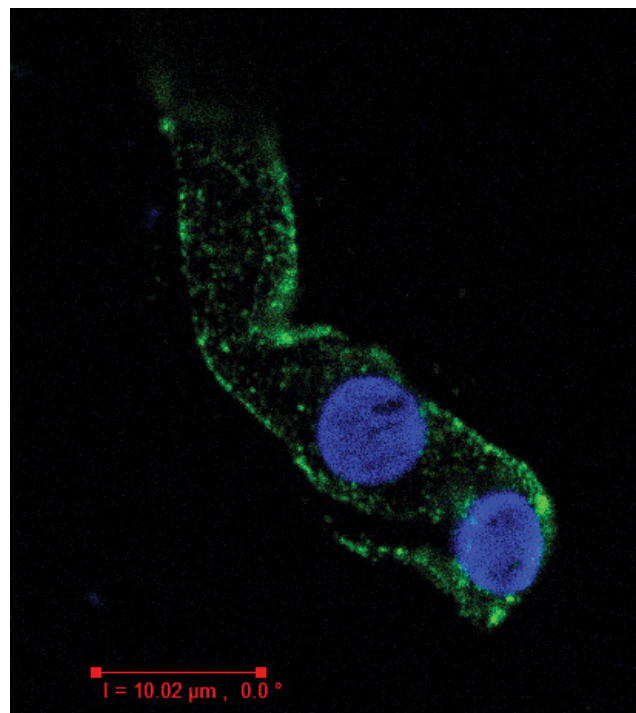


9. ábra | Cataractás szemlencse basalis felszínének elektronmikroszkópos képe (TEM, 12 000 \times). Lényegesen több caveola látható, mint a kontrollmintákon

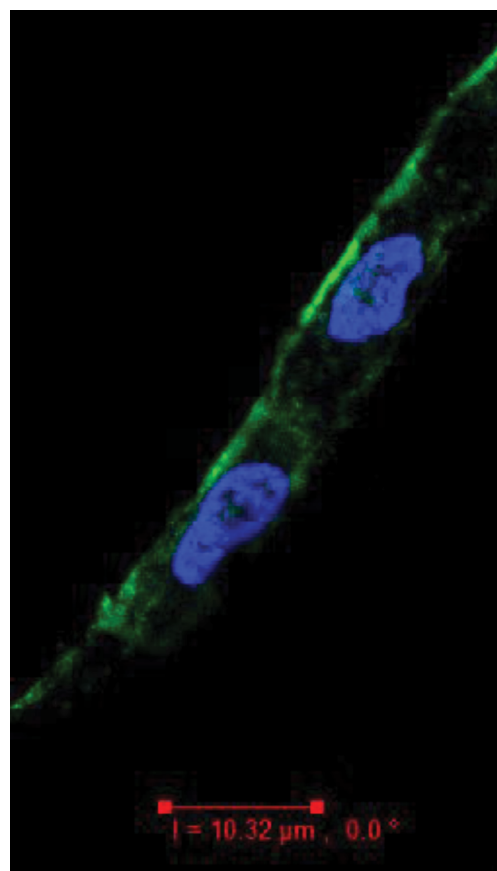
A szürke hályogos csoportban jelentősen több caveola volt megfigyelhető mind az apicalis, mind a lateralis és basalis sejtfelszínen. A szürke hályogos epithelsejtek között számos sejtben apoptózisra utaló jelet figyeltünk meg, különböző korú autofág vakuólumok, sejtmembrán-eltérések jelenlétével (8. és 9. ábra).

Immunhisztokémia

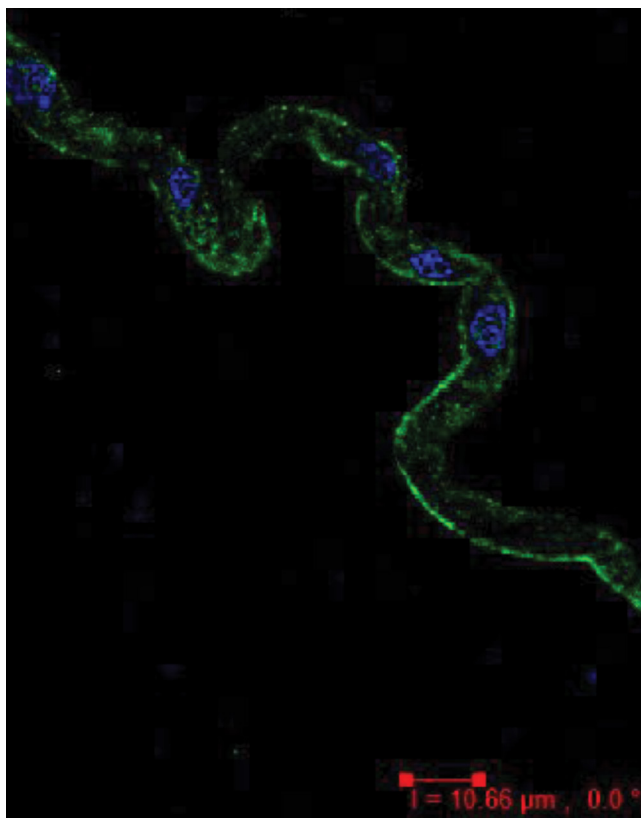
A kontrollcsoportban a caveolin-1 (mely zöld fluoreszcenciával jelölődik) egyértelműen erőteljes, sejtmembránra lokalizálódó, pontszerűen elkülönülő (caveolákra jellemző) jel volt detektálható minden metszeten (10. és 11. ábra). A szürke hályogos csoport immunjelölése során meglepően, eltérve a várt eredményektől, a kontrollal azonos mértékű és karakterű sejtmembránjelet kaptunk (12. és 13. ábra). Az egészséges (myop és hypermetrop) mintákat cavin-1-ellenanyaggal jelölve rendkívül gyenge expresszióra utaló jelet detektáltunk (14.



10. ábra | Egészséges lencseepithelsejtek immunhisztokémiai felvétele – caveolin-1- (1 : 200 hígítás) jel zölddel látható, a sejtmagok DAPI-festéssel kék jelet adnak. Erős caveolin-1-jelölődés



11. ábra | Egészséges lencseepithelsejtek immunhisztokémiai felvétele – caveolin-1- (1 : 200 hígítás) jel zölddel látható, a sejtmagok DAPI-festéssel kék jelet adnak. Erős caveolin-1-jelölődés



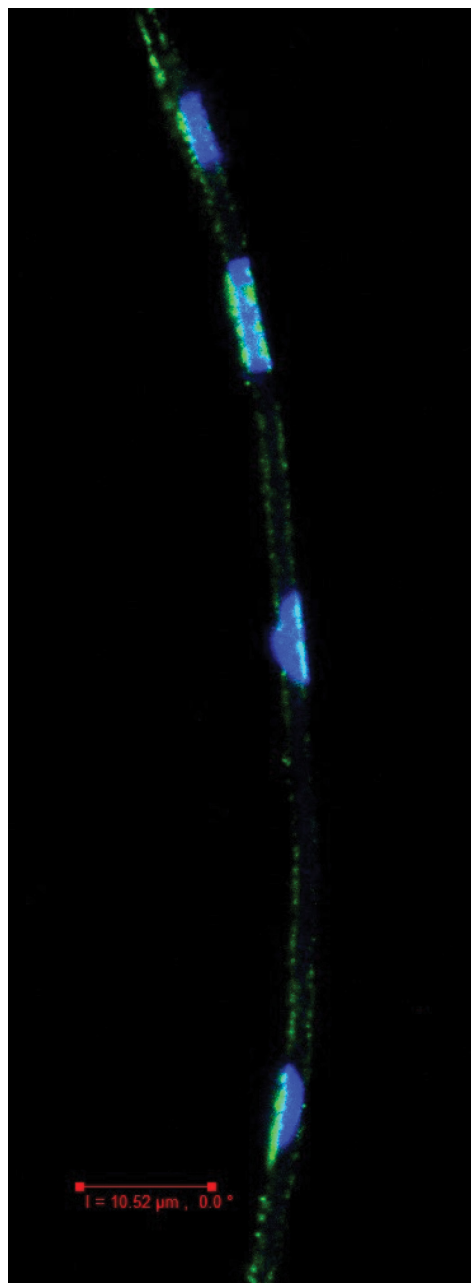
12. ábra Szürke hályogos lencseepithelsejtek immunhisztokémiai felvétele – caveolin-1- (1 : 200 hígítás) jel zölddel látható, a sejtmagok DAPI-festékekkel kék jelet adnak. Erős caveolin-1-jelölődés

ábra). A betegcsoportban – a kontrolltól eltérően – erős, membránlokalizált, pontszerű cavin-1-jelet kaptunk (15. ábra).

Megbeszélés

Az időskori szürke hályog kialakulásának mechanizmusa a mai napig nem egyértelműen tisztázott folyamat. Mivel számos különböző mechanizmus vezethet a szürke hályog kialakulásához, például ozmotikus stressz, sugárzás, vitaminhiány vagy szteroid-mellékhatás, nehéz a háttérben álló folyamatokat egy sémába tenni. Több különböző elméletet és folyamatot sikerült már tisztázni, melyek feltételezhetően részt vesznek a patogenezisben.

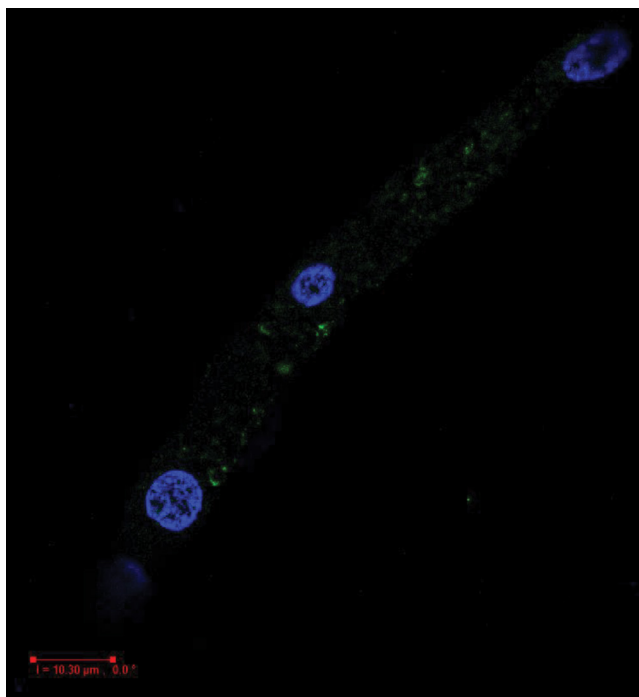
A lencse metabolikus homeosztázisát a legjelentősebben a lencseepithelium befolyásolja. Ezen sejtek sérülése, károsodása a szürke hályog képződését segíti elő. A sejtek meglehetősen hosszú élettartamúak, azonban a folyamatos oxidatív és egyéb károsító folyamat apoptózist okozhat, amely a cataractaképződés egyik központi elemének számít, így a lencsehámsejtek vizsgálata szürke hályog esetén kiemelt jelentőségű [23]. Kutatócsoportunk korábbi tanulmányaiban már sikeresen vizsgált lencsehámsejteket transzmissziós elektronmikroszkóppal, de azok a vizsgálatok az elülső lencsetok mechanikai tulajdonságaira irányultak [24, 25]. Jelen tanulmányunkkal



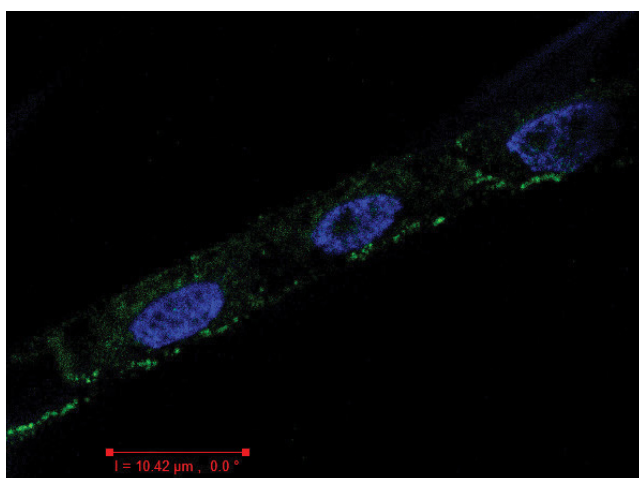
13. ábra Szürke hályogos lencseepithelsejtek immunhisztokémiai felvétele – caveolin-1- (1 : 200 hígítás) jel zölddel látható, a sejtmagok DAPI-festékekkel kék jelet adnak. Erős caveolin-1-jelölődés

a szürke hályogos lencseepithelsejtek morfológiai eltéréseit kerestük.

Eredményeink jól tükrözik, hogy különbség mutatkozott a szürke hályogos és a kontrollcsoport között. Jelentősen több caveola volt kimutatható a cataractas mintákon, mint a myop és hypermetrop (kontroll-) csoportban, ahol gyakorlatilag nem volt látható caveolának megfelelő morfológiai struktúra. Ezt a vizsgálati eredményt immunhisztokémiával is próbáltuk alátámasztani, azonban mind a beteg, mind a kontrollpopuláció mintáiban azonos membránra lokalizált erős caveolin-1-jelet mutattunk ki.



14. ábra | Egészséges lencseepithelsejtek immunhisztokémiai felvétele – cavin-1- (1 : 200 hígítás) jel zölddel látható, a sejtmagok DAPI-festéssel kék jelet adnak. Nem látható specifikus jelölődés



15. ábra | Szürkehályogos lencseepithelsejtek immunhisztokémiai felvétele – cavin-1- (1 : 200 hígítás) jel zölddel látható, a sejtmagok DAPI-festéssel kék jelet adnak. Erős cavin-1-jelölődés

Ez az eredmény ellentmondásos, hiszen immunhisztokémiai is kevesebb caveolin-1-jel-erősséget kellett volna egészségesekben találni. Ekkor terelődött a figyelem a cavin-1 fehérjecsald felé, amely felelős a membrán ledomborodásáért és az ómega alak kialakításáért. A kontrollcsoportot vizsgálva nem volt kimutatható cavin-1-expresszió, ami magyarázatul szolgálhat az elektronmikroszkópos megfigyeléseinkre, hiszen cavin-1 fehérje nélkül nincs ledomborodó caveola, de ettől függetlenül lehet jelentős caveolin-1-expresszió. A betegcsoportban mért jelentős cavin-1-jel pedig megfelel a transzmissziós

elektronmikroszkópos vizsgálatainknak, azaz az emelkedett számú, morfológiailag is megjelenő caveoláknak.

Az általunk vizsgált két betegcsoportot elemezve, látható az átlagéletkor közötti számottevő különbség, amely a betegség természetéből adódik, hiszen az életkor előrehaladtával a legtöbb embernél csökken a lencse transzparenciája. Így a kontroll/egészséges csoportba csak olyan betegek kerülhettek, akik fiatalok, és refraktív okból, azaz a szemüveg elhagyása céljából kerültek műtetre.

Jelen tanulmányunk eredményei felvetik annak lehetőségét, hogy a caveolaris rendszer is szerepet játszik a szürke hályog kialakulásának folyamatában. Hogyan kapcsolható ez össze a feltételezett cataractaképződési elméletekkel?

A caveolin-1 fehérje szerkezetében alapvető fontosságú régió a caveolinállvány-régió (caveolin scaffolding domain, CSD), amely nagyszámú, a jelátvitelben alapvető szerepet játszó szignálfehérjét képes megkötni. Ezen jelpálya-molekulák között kiemelendők a tirozin-kinázok (például proteinkináz-C), a növekedésfaktor-receptorok, a MAPK- és a NFκB-útvonal jelátviteli fehérjéi [26–30]. A caveolák receptorok kötésével, membránról való lefüzésével képesek a jelátviteli folyamatok regulációjára.

A *MAP-kináz jelátviteli rendszer* egy központi útvonalnak számít a sejtben. Szabályozza a sejt differenciációt, az apoptózist és a gyulladást is. A MAPK-rendszer képes aktiválódni a sejtet ért oxidatív stressz hatására. Ennek a jelátviteli rendszernek az aktiválódását több szerző is leírta lencseepithelsejtekben cataractogen stimulusok hatására [31–33].

A leggyakrabban a reaktívoxigén-gyökök vagy kalciumion által aktivált *PKC jelátviteli útvonal* is kapcsolatba hozható a szürke hályog kialakulásával, mivel cataractás lencsében emelkedett aktivitást sikerült kimutatni [34].

A *NFκB* transzkripció faktor stresszjelátvitelben betöltött szerepe már régóta ismert tény a sejtbiológiában. A szemlencse epithelsejtjeiben is leírták ezen rendszeraktivitás fokozódását [35, 36].

Az említett útvonalak kiemelkedőek, hiszen kapcsolatuk a caveolaris rendszerrel bizonyított, mivel a caveolin-1 fehérje képes kötni a jelátvitelben szereplő fehérjéket, befolyásolva a szignáltranszdukción. A kor előrehaladtával az emelkedett lencseepithelsejt-apoptózis a szürke hályog etiológiájától függetlenül fennálló központi patológiás folyamat, melyben a caveolák szerepe döntő, hiszen a sejtciklus szabályozásában és a programozott sejthalálban is részt vesznek.

Következtetés

Morfológiai különbséget mutattunk ki elektronmikroszkóppal humán szürke hályogos és kontroll-lencseepithelsejtek között, amelyet immunhisztokémiai eredményekkel is alátámasztottunk. Vizsgálataink felvetik annak lehetőségét, hogy a caveolaris rendszer szerepet játszik a

cataracta képződésében. Annak tisztázása azonban, hogy pontosan mi okozza az eltérést a cavin-1 fehérje expressziójában, illetve hogy a caveolák mennyiségének változása miként képes változtatni a lencseepithelsejtek (ezáltal a teljes szemlencse) működését, még további kutatást igényel.

A klinikum szempontjából a szürkehályog-képződés pontosabb megismerése nagy jelentőségű, mert a napjainkban még nem befolyásolható szemlencse-elszűrődési folyamatot a jövőbeli kutatások megváltoztathatják. Az eredmények hozzásegíthetnek ahhoz, hogy lehetséges terápiás célpontok alakulhassanak ki a leggyakoribb szembetegség, a cataracta létrejöttének lassítására, esetleges visszafordítására.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: M. M., L. K. A., Sz. Zs.: A vizsgálat tervezése. Sz. Zs., N. Z. Zs.: A műtétek elvégzése. M. M., Zs. V., L. K. A.: Az immunhisztokémia és elektronmikroszkópia előkészítése és elvégzése. M. M., Sz. Zs.: A közlemény megírása. N. Z. Zs.: A közlemény kritikai revíziója. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- Palade GE. Fine structure of blood capillaries. *J Appl Phys.* 1953; 24: 1424.
- Mercier I, Jasmin JF, Pavlides S. Clinical and translational implications of the caveolin gene family: lessons from mouse models and human genetic disorders. *Lab Invest.* 2009; 89: 614–623.
- Williams TM, Lee H, Cheung MW, et al. Combined loss of INK4a and caveolin-1 synergistically enhances cell proliferation and oncogene induced tumorigenesis. *J Biol Chem.* 2004; 279: 24745–24756.
- Parton RG, Joggerst B, Simons K. Regulated internalization of caveolae. *J Cell Biol.* 1994; 127: 1199–1215.
- Kiss AL. Caveolae and the regulation of endocytosis. *Adv Exp Med Biol.* 2012; 729: 14–28.
- Iwanishi M, Haruta T, Takata Y, et al. A mutation (Trp¹¹⁹³→Leu¹¹⁹³) in the tyrosine kinase domain of the insulin receptor associated with type A syndrome of insulin resistance. *Diabetologia* 1993; 36: 414–422.
- Cohen AW, Hnasko R, Schubert W, et al. Role of caveolae and caveolins in health and disease. *Physiol Rev.* 2004; 84: 1341–1379.
- Frank PG, Lee H, Park DS, et al. Genetic ablation of caveolin-1 confers protection against atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24: 98–105.
- Niu SL, Mitchell DC, Litman BJ. Manipulation of cholesterol levels in rod disk membranes by methyl- β -cyclodextrin: effects on receptor activation. *J Biol Chem.* 2002; 277: 20139–20145.
- Schubert W, Frank PG, Woodman SE, et al. Microvascular hyperpermeability in caveolin-1 (–/–) knock-out mice. Treatment with a specific nitric-oxide synthase inhibitor, L-NAME, restores normal microvascular permeability in Cav-1 null mice. *J Biol Chem.* 2002; 277: 40091–40098.
- Aga M, Bradley JM, Wanchu R. Differential effects of caveolin-1 and -2 knockdown on aqueous outflow and altered extracellular matrix turnover in caveolin-silenced trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55: 5497–5509.
- Rhim JH, Kim JH, Yeo EJ. Caveolin-1 as a novel indicator of wound-healing capacity in aged human corneal epithelium. *Mol Med.* 2010; 16: 527–534.
- Liu L, Pilch PF. A critical role of cavin (polymerase I and transcript release factor) in caveolae formation and organization. *J Biol Chem.* 2008; 283: 4314–4322.
- Hill MM, Bastiani M, Luetterforst R, et al. PTRF-Cavin, a conserved cytoplasmic protein required for caveola formation and function. *Cell* 2008; 132: 113–124.
- Berta AI, Kiss AL, Kemény-Beke Á, et al. Different caveolin isoform in the retina of melanoma malignum affected human eye. *Mol Vis.* 2007; 13: 881–886.
- Nagy ZZs, Kiss H, Salacz Gy. Cataract and refractive register. *Societas Hungarica Ad Implantandum Oculi Lenticulam (SHIOL) Congress, 2014.* [Karaktakta és refraktív regiszter. Magyar Műlencse Implantációs és Refraktív Sebészeti Társaság (SHIOL) Kongresszusa. Balatonalmádi, 2014.] [Hungarian]
- Gu X, Reagan AM, McClellan ME, et al. Caveolins and caveolae in ocular physiology and pathophysiology. *Prog Retin Eye Res.* 2017; 56: 84–106.
- Lo WK, Zhou CJ, Reddan J. Identification of caveolae and their signature proteins caveolin 1 and 2 in the lens. *Exp Eye Res.* 2004; 79: 487–498.
- Perdue N, Yan Q. Caveolin-1 is up-regulated in transdifferentiated lens epithelial cells but minimal in normal human and murine lenses. *Exp Eye Res.* 2006; 83: 1154–1161.
- Lukács R, Sándor G, Resch M, et al. Intravitreal ranibizumab therapy for choroidal neovascularization secondary to pathological myopia. [Patológias myopia talaján kialakult érújdonképződés intravitrealis ranibizumabkezelése.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 579–586. [Hungarian]
- Tóth G, Sándor GL, Kleiner D, et al. Evaluation of free radical quantity in the anterior chamber following femtosecond laser-assisted capsulotomy. [Szabadgyök-felszabadulás vizsgálata femtoszekundumos lézerrel asszociált capsulotomiát követően.] *Orv Hetil.* 2016; 157: 1880–1883. [Hungarian]
- Nagy ZZs, Kiss HJ, Takács Á, et al. Results of femtosecond laser-assisted cataract surgery using the new 2.16 software and the SoftFit® Patient Interface. [A femtoszekundumlézer-asszisztált szürkehályog-műtét eredményei az új 2.16-os szoftverrel és a módosított SoftFit® páciens felszínrel.] *Orv Hetil.* 2015; 156: 221–225. [Hungarian].
- Torres VA, Tapia JC, Rodríguez DA, et al. Caveolin-1 controls cell proliferation and cell death by suppressing expression of the inhibitor of apoptosis protein survivin. *J Cell Sci.* 2006; 119: 1812–1823.
- Sándor GL, Kiss Z, Bocskai ZI, et al. Evaluation of the mechanical properties of the anterior lens capsule following femtosecond laser capsulotomy at different pulse energy settings. *J Refract Surg.* 2015; 31: 153–157.
- Sándor GL, Kiss Z, Bocskai ZI, et al. Comparison of the mechanical properties of the anterior lens capsule following manual capsulorhexis and femtosecond laser capsulotomy. *J Refract Surg.* 2014; 30: 660–664.
- Yang G, Truong LD, Wheeler TM. Caveolin-1 expression in clinically confined human prostate cancer: a novel prognostic marker. *Cancer Res.* 1999; 59: 5719–5723.
- Satoh T, Yang G, Egawa S. Caveolin-1 expression is a predictor of recurrence free survival in pT2N0 prostate carcinoma diagnosed in Japanese patients. *Cancer* 2003; 97: 1225–1233.
- Cassoni P, Daniele L, Maldi E. Caveolin-1 expression in lung carcinoma varies according to tumour histotype and is acquired de novo in brain metastases. *Histopathology* 2009; 55: 20–27.

- [29] Felicetti F, Parolini I, Bottero L. Caveolin-1 tumor-promoting role in human melanoma. *Int J Cancer* 2009; 125: 1514–1522.
- [30] Sunaga N, Miyajima K, Suzuki M. Different roles for caveolin-1 in the development of non-small cell lung cancer versus small cell lung cancer. *Cancer Res.* 2004; 64: 4277–4285.
- [31] Gong X, Wang X, Han J, al. Development of cataractous macrophthalmia in mice expressing an active MEK1 in the lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001; 42: 539–548.
- [32] Zhou J, Menko AS. Coordinate signaling by Src and p38 kinases in the induction of cortical cataracts. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004; 45: 2314–2323.
- [33] Zhou J, Leonard M, Van Bockstaele E, et al. Mechanism of Src kinase induction of cortical cataract following exposure to stress: destabilization of cell-cell junctions. *Mol Vis.* 2007; 13: 1298–1310.
- [34] Lin D, Takemoto DJ. Oxidative activation of protein kinase C γ through the C1 domain. Effects on gap junctions. *J Biol Chem.* 2005; 280: 13682–13693.
- [35] Dudek EJ, Shang F, Taylor A. H₂O₂-mediated oxidative stress activates NF- κ B in lens epithelial cells. *Free Radic Biol Med.* 2001; 31: 651–658.
- [36] Boileau TW, Bray TM, Bomser JA. Ultraviolet radiation modulates nuclear factor kappa B activation in human lens epithelial cells. *J Biochem Mol Toxicol.* 2003; 17: 108–113.

(Magyar Márton dr.,
1085 Budapest, Üllői út 26., 1085
e-mail: magyarmarton93@gmail.com)

A **Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kara** örömmel tesz eleget annak a hagyománynak, hogy volt diákjait jubileumi díszoklevéllel tünteti ki.

Kérjük ezért azokat az orvosokat, akik diplomájukat az egyetem jogelődjénél, a BUDAPESTI KIRÁLYI MAGYAR PÁZMÁNY PÉTER TUDOMÁNYEGYETEMEN, a PÁZMÁNY PÉTER TUDOMÁNYEGYETEMEN, illetve a BUDAPESTI ORVOSTUDOMÁNYI EGYETEMEN

1944-ben

1949-ben

1954-ben

1959-ben

1969-ben

szerezték meg, és szakterületükön legalább 30 évig dolgoztak, nyújtsák be kérelmüket a *platina, rubin, vas, gyémánt*, illetve *arany díszoklevél* elnyerése érdekében lehetőleg **2019. április 30-ig**, a következő címre, az alábbi jelentkezési lapon.

A jubileumi díszoklevelek átadására előreláthatóan októberben kerül sor.

A pontos időpontról meghívó útján küldünk értesítést.

Semmelweis Egyetem Általános – Orvostudományi Kar

Dékáni Hivatal

1085 Budapest, Üllői út 26. vagy 1428 Budapest Pf. 2.

JELENTKEZÉSI LAP

arany, gyémánt, vas, rubin és platina díszoklevélhez

NÉV
(névváltoztatás feltüntetésével)

Születési idő:

Diploma kelte:

Lakcím:

Telefonszám:

E-mail cím:

Utolsó munkahely:

Rövid szakmai önéletrajz:

Aláírással hozzájárulok ahhoz, hogy fenti adataimat – az **ALUMNI tevékenységgel** összefüggésben – a SEMMELWEIS ALUMNI Iroda kezelje.

Dátum:

Aláírással hozzájárulok ahhoz, hogy a lakóhelyem szerinti illetékes önkormányzat megkeresésére, kerületi ünnepségre történő meghívás céljából az elérhetőségeim kiadásra kerüljenek.

Kérem a megfelelő részt aláhúzni.

IGEN

NEM

.....
kérelmező aláírása

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)