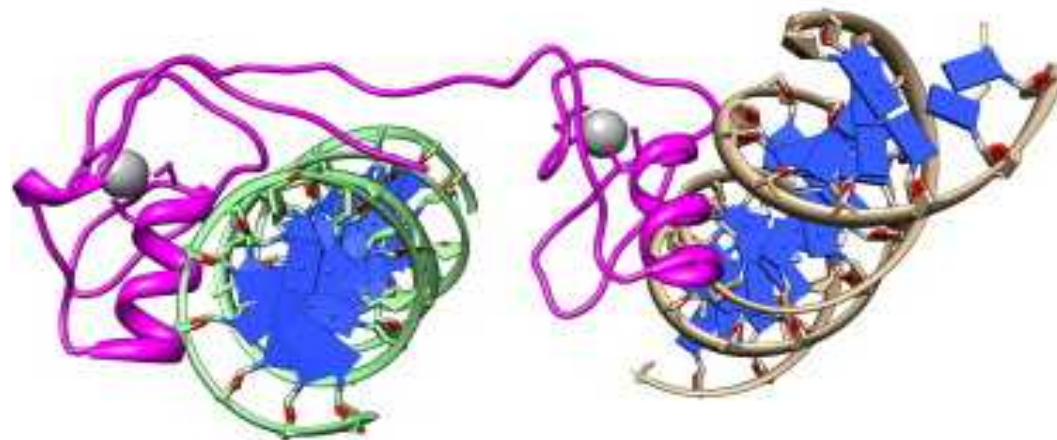


Η έκφραση του μεταγραφικού παράγοντα GATA 4 σε ισχαιμικές αλλοιώσεις του μυοκαρδίου σαν ισχυρός προγνωστικός παράγοντας.

Α. Τσίπης¹, Α.Μ. Αθανασιάδου¹, Ε. Πέτρου², Δ. Μηλιόπουλος², Α. Γκουζιούτα²,
Π. Αθανασιάδου¹, Π. Νικολοπούλου-Σταμάτη¹.

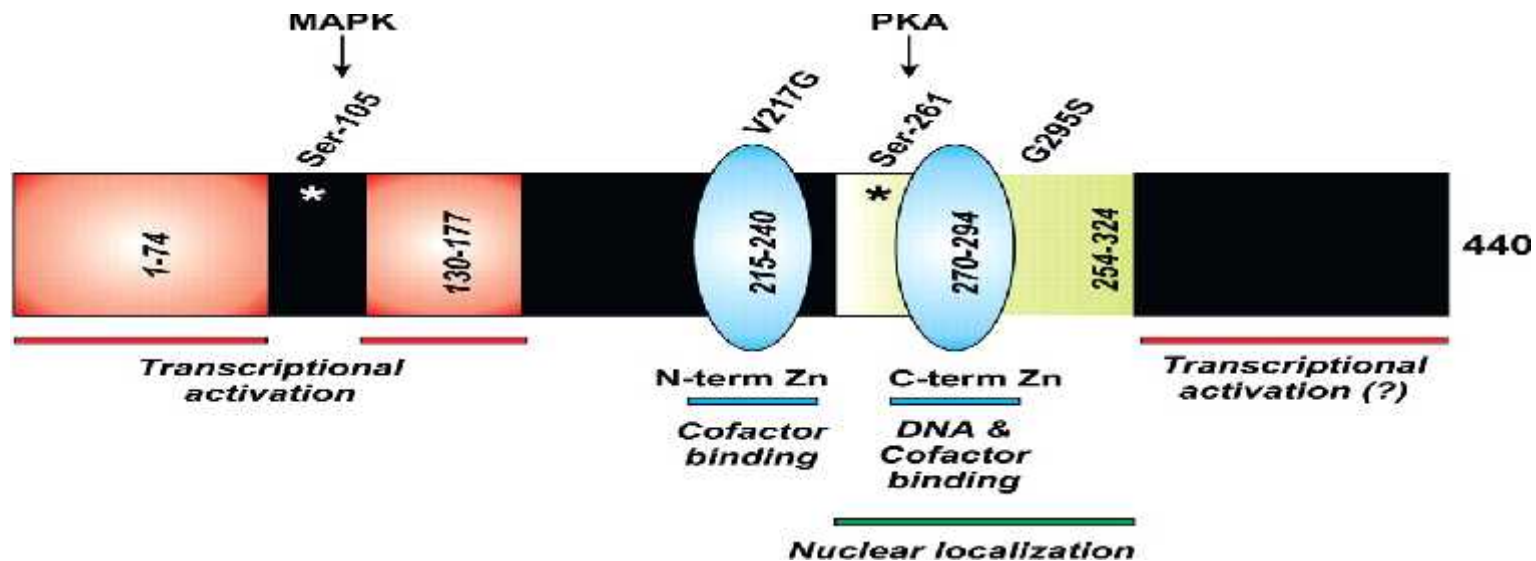
Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα.
Καρδιολογικός Τομέας, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο, Αθήνα

GATA Can Bridge Two DNA Fragments



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι μεταγραφικοί παράγοντες της οικογένειας GATA ρυθμίζουν διάφορες βιολογικές διεργασίες μεταξύ των οποίων την εξειδίκευση, τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κυττάρων των ιστών.



Οι GATA 1,2,3 εκφράζονται στο αιματοποιητικό και νευρικό ιστό, ενώ οι GATA 4,5,6 εκφράζονται στην καρδιά και το πεπτικό.

Critical transcription factors for blood development

Pluripotent stem cells

Runx-1
Scf/tal-1
Lmo-2
Mll
Tel
Bmi-1
Gfi-1
GATA-2

Stem cell class
Required for production, survival, or self-renewal of HSCs

LT-HSC

ST-HSC

CMP

MEP

GMP

CLP

GATA-1
GATA-2
FOG-1

GATA-2

GATA-1

PU.1

C/EBP α

F2A
EBF
Pax-5
Bcl11a (Evi9)

GATA-3

GATA-1
FOG-1
Gfi-1b
EKLF

GATA-1
Gli-1b

GATA-1

Gfi-1
C/EBP ϵ

XBP-1

RBC

Megakaryocyte

Mast cell

Eosinophil

Neutrophil

Monocyte/
Macrophage

B lymphocyte

T lymphocyte

Committed precursors

Terminal cells

Οι κόκκινες οριζόντιες γραμμές υποδηλώνουν, ότι η απουσία του συγκεκριμένου μεταγραφικού παράγοντα δεν είναι συμβατή με την ζωή

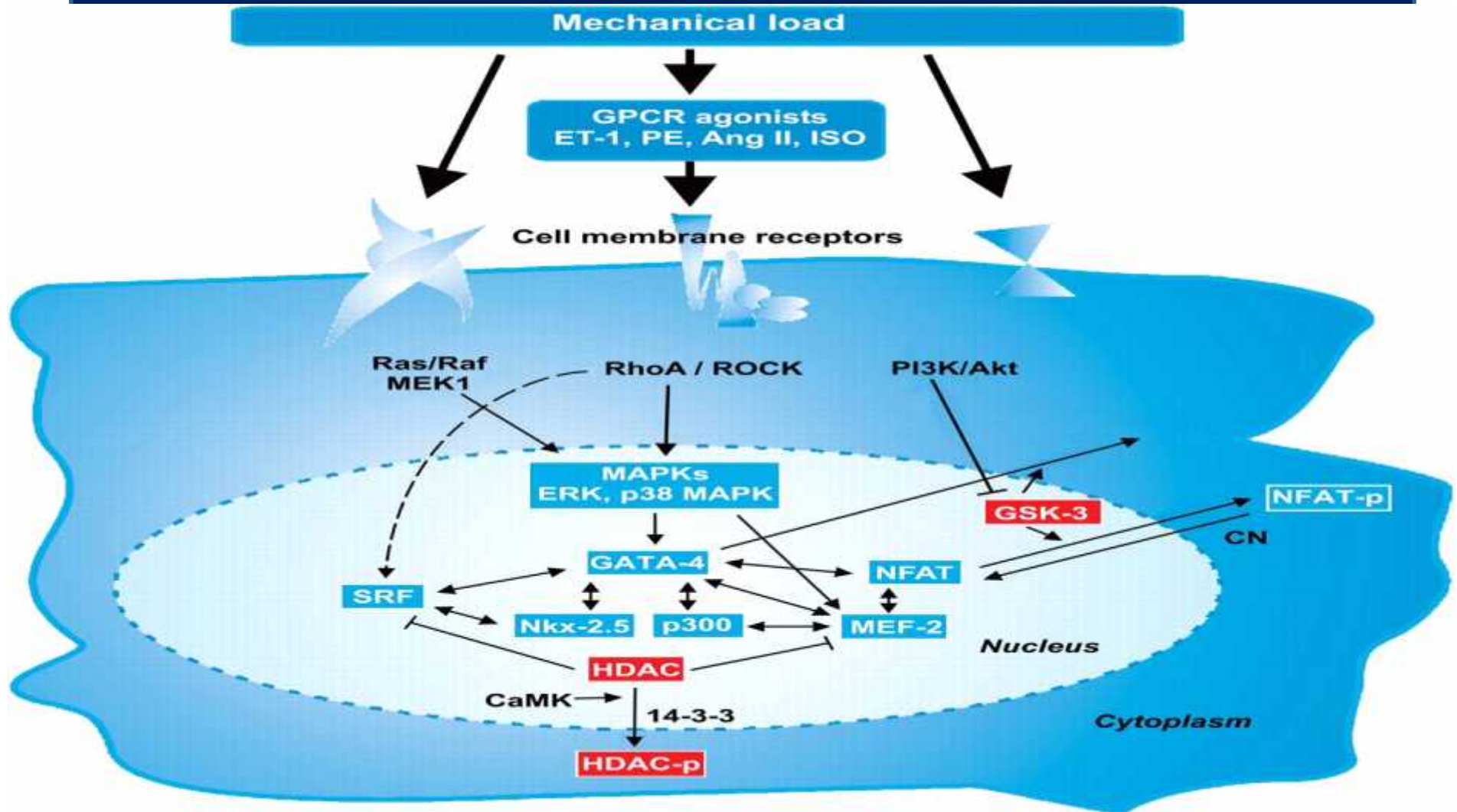
Fli-1
NHE2

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο GATA 4 έχει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και μορφογένεση της καρδιάς καθώς αλληλοεπιδρά και με μια σειρά από παράγοντες που οδηγούν σε υπερτροφία του μυοκαρδίου.

Σε συνθήκες όπως αυξημένου φορτίου πίεσης, παρουσία της αγγειοτενσίνης II ή ενδοθηλίνης 1, παρατηρείται αυξημένη δραστηριότητα της GATA 4.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ



Σκοπός της μελέτης ήταν να προσδιορισθεί η ανοσοκντταροχημική έκφραση της GATA 4 πρωτεΐνης σε ισχαιμικές αλλοιώσεις του μυοκαρδίου και να αξιολογηθεί η αξία της σαν προγνωστικός δείκτης.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήθηκαν 100 περιπτώσεις νεκροτομικού υλικού μυοκαρδίου
Group A: 50 περιπτώσεις με αλλοιώσεις προσφάτου εμφράγματος,
Group B: 50 περιπτώσεις με αλλοιώσεις παλαιού εμφράγματος
και 10 περιπτώσεις (μάρτυρες) όπου είχε αποκλεισθεί η ύπαρξη καρδιακής νόσου.

Όλες οι περιπτώσεις εξετάσθηκαν με τη συμβατική παθολογοανατομική μέθοδο σε τομές παραφίνης και με χρώση αιματοξυλίνης – ηωσίνης.

Επιπλέον εφαρμόσθηκε ανοσοϊστοχημική μέθοδος της Αβιδίνης-Βιοτίνης με τη χρήση των μονοκλωνικών αντισωμάτων
GATA4 (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA, αραίωση 1:150,
Bax (Polyclonal AR347-5R, Menarini, Italy), αραίωση 1:50,
Bcl-2 (clone 100/D5) (Dakopatts, Glostrup, Denmark), αραίωση 1:50.

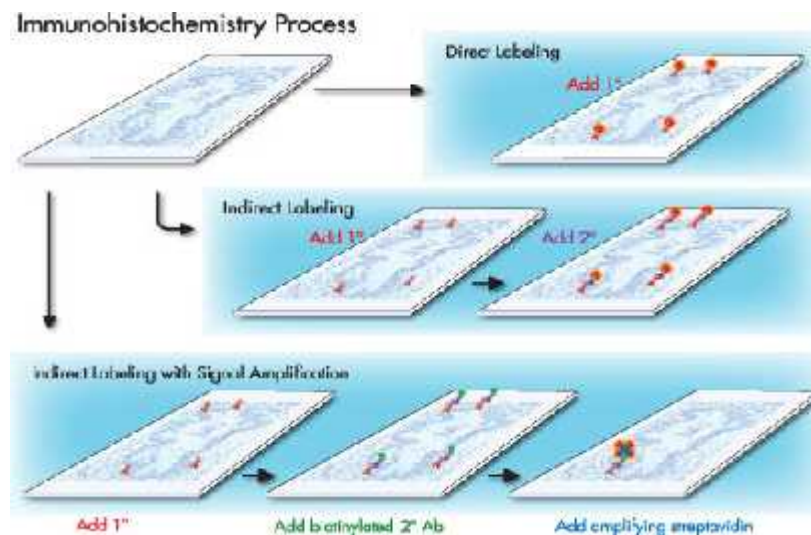
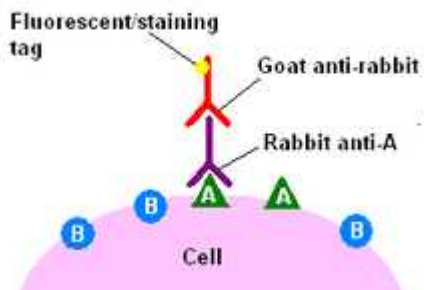
Η ανάδειξη της ανοσοχρώσης έγινε με τη χρήση του Power Vision Poly-HRR IHC.

Η στατιστική ανάλυση έγινε σύμφωνα με το Fisher' Exact Test.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΙ

Η ανοσοϊστοχημική έκφραση των πρωτεϊνών ποσοτικοποιήθηκε με τη χρήση συστήματος Histocore (HSC), που κυμαίνεται από 0 έως 12 βαθμούς, και υπολογίστηκε από το γινόμενο του βαθμού του ποσοστού θετικών κυττάρων (0-5%=0, 5-25%=1, 26-50%=2, 51-75%=3 και 76-100%=4) με το βαθμό της έντασης της χρώσης (1=ήπια, 2=μέτρια και 3=έντονη ανοσοθετικότητα).

Οι ανοσοϊστοχημικές μετρήσεις για κάθε δείκτη έγιναν μέσω οπτικού μικροσκοπίου, από δυο ανεξάρτητους παρατηρητές, που αγνοούσαν το μορφολογικό τύπο των αλλοιώσεων.



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Σημαντικές διαφορές στην έκφραση των πρωτεϊνών παρατηρήθηκαν, κυρίως, μεταξύ νεκρωτικής ζώνης, υγιών μυοκυττάρων της περιοχής κινδύνου (ζώνη που περιβάλλει την περιοχή εμφράγματος), υγιή μυοκύτταρα των απομακρυσμένων περιοχών από τη νεκρωτική ζώνη.

Έντονη ανοσοέκφραση για GATA-4 και Bcl-2 παρατηρήθηκε σε υγιή μυοκύτταρα στη ζώνη κινδύνου που περιβάλλει την εμφραγματική περιοχή, σε περιπτώσεις οξέος εμφράγματος, ενώ ήταν ήπια στις απομακρυσμένες περιοχές.

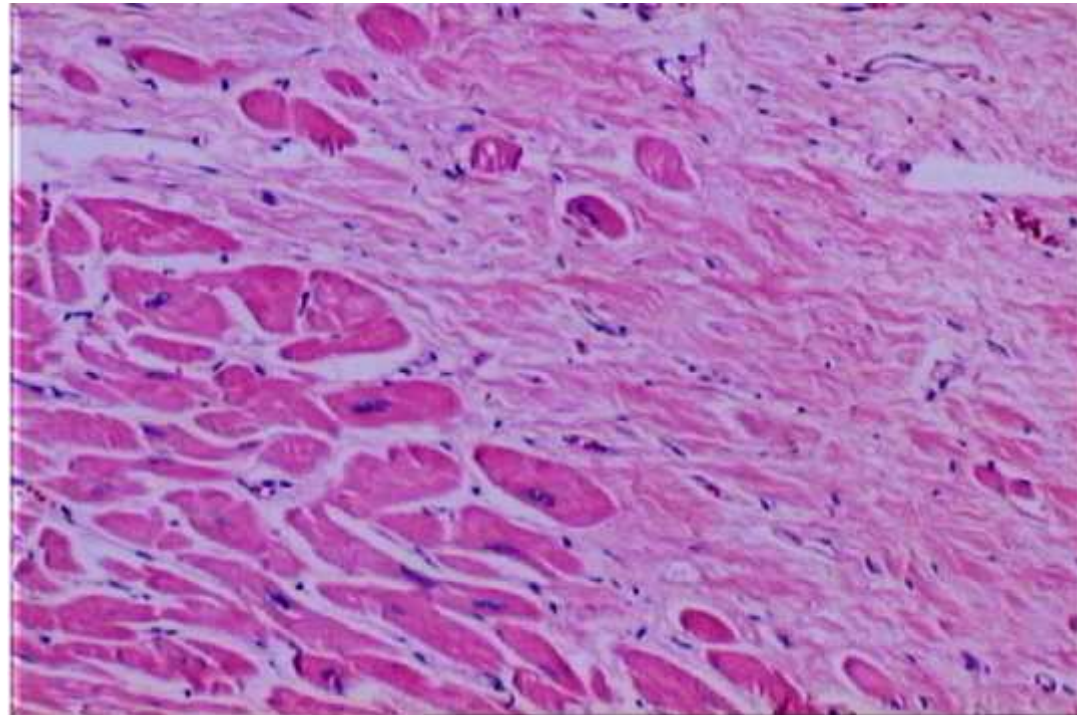
Σε περιπτώσεις παλαιού εμφράγματος στα υγιή μυοκύτταρα παρατηρήθηκε ήπια έκφραση GATA-4 και Bcl-2, ενώ στους μάρτυρες η έκφραση ήταν ήπια ή αρνητική.

Χαμηλή έκφραση του Bax παρατηρήθηκε σε υγιή μυοκύτταρα στη ζώνη κινδύνου που περιβάλλει την εμφραγματική περιοχή σε περιπτώσεις οξέος εμφράγματος.
Αυξημένη έκφραση του Bax παρατηρήθηκε σε υγιή μυοκύτταρα στη ζώνη κινδύνου που περιβάλλει την εμφραγματική περιοχή σε περιπτώσεις παλαιού εμφράγματος.

Χαμηλή έκφραση του Bax παρατηρήθηκε στους μάρτυρες.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οπτικό μικροσκόπιο
Ισχαιμική Μυοκαρδιοπάθεια



Σε παλαιό έμφραγμα και μετά από 6 περίπου εβδομάδες, η νέκρωση αντικαθίσταται από κολλαγόνο και ινώδη ιστό. Επιπλέον παρατηρούνται υπερτροφικές μυοκαρδιακές ίνες

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ



Ανοσοιστοχημική έκφραση του GATA4, BCL-2, BAX .

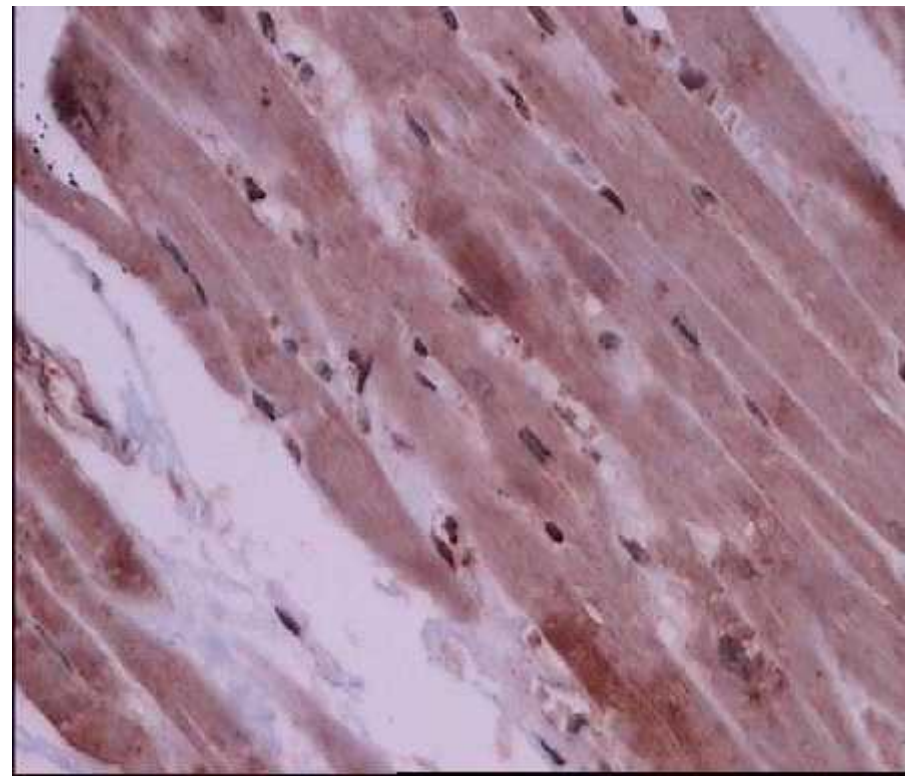
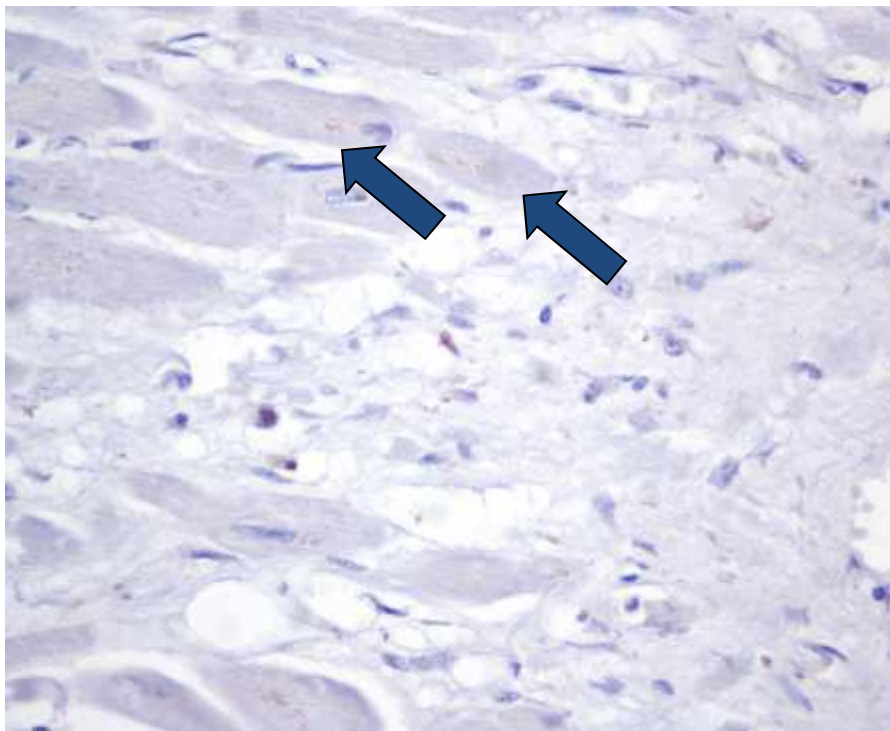
1) Μειωμένη έκφραση bax στα μυοκαρδιακά κύτταρα στις περιοχές που περιβάλλουν την περιοχή του οξέως εμφράγματος.

2) Μειωμένη έκφραση BCL-2 στα μυοκαρδιακά κύτταρα σε περιπτώσεις παλαιού εμφράγματος

3,4) Αυξημένη θετική έκφραση bcl-2 και bax στα μυοκαρδιακά κύτταρα σε περιπτώσεις πρόσφατου και παλαιού εμφράγματος αντιστοίχα 5,6) Χαμηλή έκφραση παρατηρήθηκε σε περιπτώσεις των μαρτύρων.

7) Στις περιπτώσεις οξέως εμφράγματος παρατηρήθηκε αυξημένη έκφραση του GATA-4, κυρίως εντοπισμένη στις περιοχές όπου εκφράζονται οι αντι-αποπτωτικοί παράγοντες Bcl-2. (x200)

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ



Έκφραση του GATA-4 σε πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η πρωτεΐνη GATA 4 αποτελεί ρυθμιστή των καρδιακών γονιδίων σε συνθήκες αυξημένου φορτίου πίεσης, ισχαιμίας και οξειδωτικού stress.

Η θετική έκφραση του GATA 4 σε συνδυασμό με την αυξημένη έκφραση των αντιαποπτωτικών δεικτών, έχει άμεση σχέση με τους οξειδωτικούς μηχανισμούς σε επίπεδο μιτοχονδρίων και αποτελεί μηχανισμό άμυνας των μυοκαρδιακών κυττάρων.

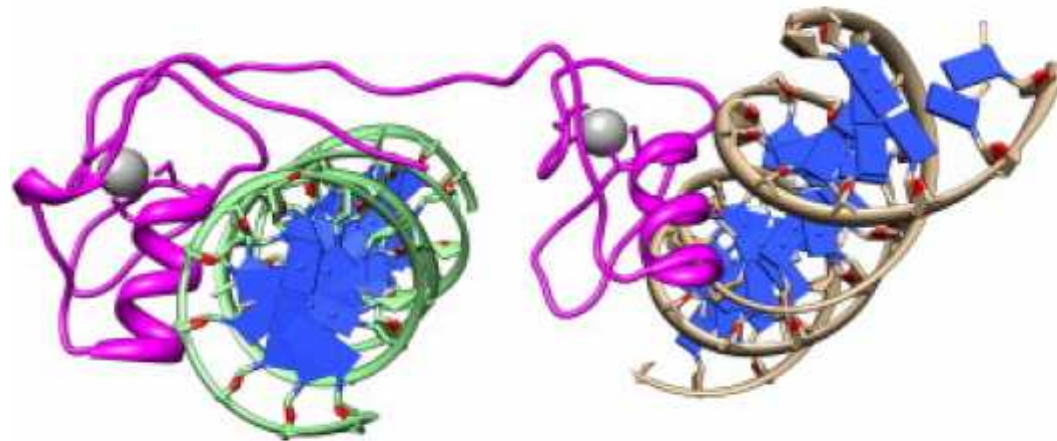
Η GATA 4 παίζει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας και η ανοσοκυτταροχημική της έκφραση είναι ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας σε ασθενείς με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια.

Η έκφραση του μεταγραφικού παράγοντα GATA 4 σε ισχαιμικές αλλοιώσεις του μυοκαρδίου σαν ισχυρός προγνωστικός παράγοντας.

Α. Τσίπης¹, Α.Μ. Αθανασιάδου¹, Ε. Πέτρου² Π. Αθανασιάδου¹, Π. Νικολοπούλου-Σταμάτη¹.
Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα.
Καρδιολογικός Τομέας, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο, Αθήνα

Σας ευχαριστώ

GATA Can Bridge Two DNA Fragments



Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών