



# Mitochondriální patogeneze syndromu propofolové infuze v *in vitro* modelu lidského kosterního svalu

Adéla Krajčová

Laboratoř mitochondriální fyziologie

Klinika anesteziologie a resuscitace 3. lékařské fakulty

Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské

Vinohrady

# Konflikt zájmů

- Autorům není znám konflikt zájmů.

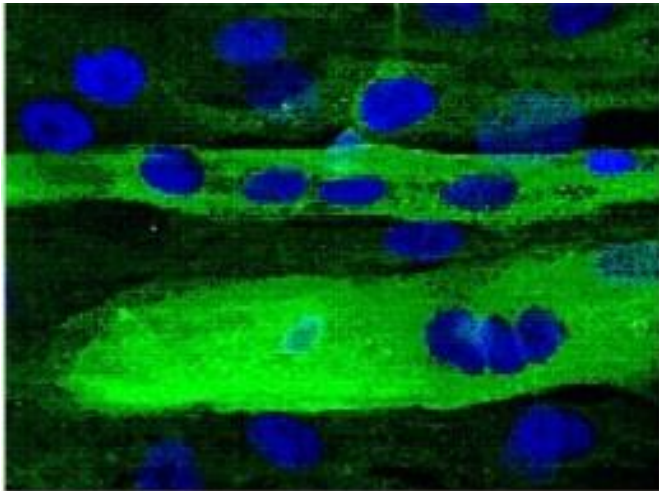
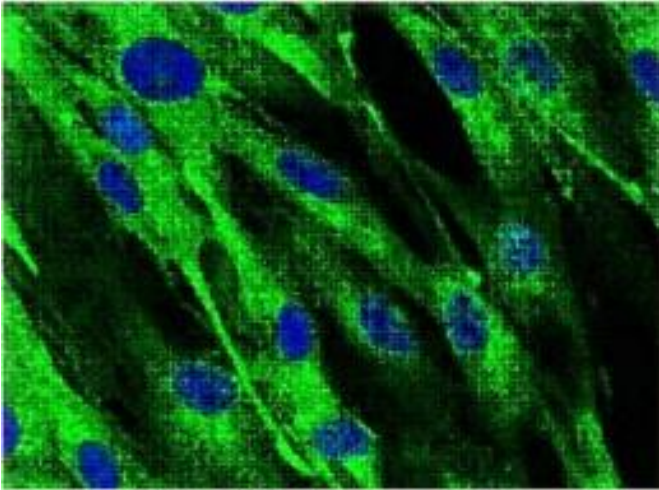
# Syndrom propofolové infuze (PRIS)

- poprvé popsán u dětí v 90. letech (Ugeskr Laeger)
- definice syndromu (Parke et al, 1998):
  - nevysvětlitelná metabolická acidóza
  - horečka
  - rhabdomyolýza
  - arytmie, EKG změny (podobné syndromu Brugady)
  - srdeční a/renální selhání
- riziko vzniku syndromu se zvyšuje s dávkou (>4mg/kg/hour) a dobou podávání, mortalita 51% u 153 publikovaných případů
- experimentální studie na animálních modelech předpokládají poškození mitochondriálního metabolismu

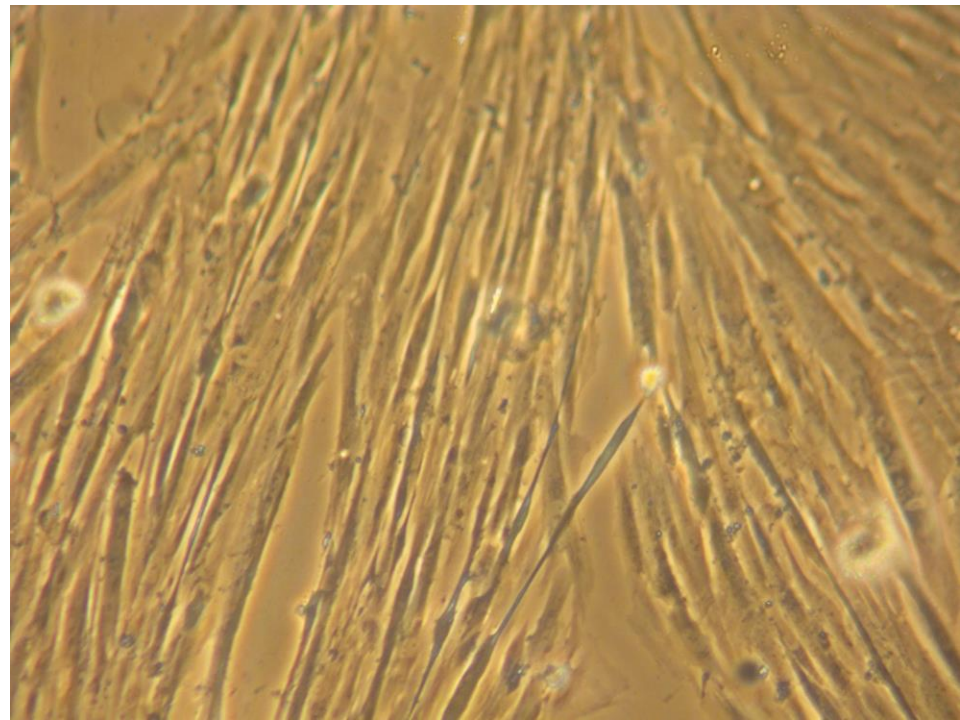
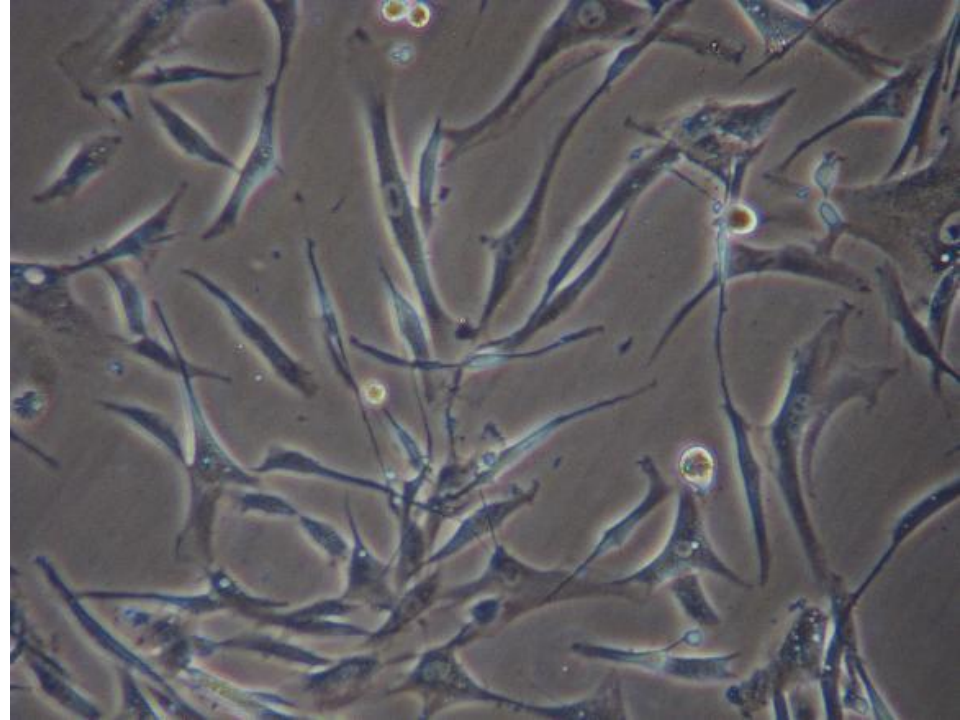
# Cíl a metodika studie

- otestovat vliv 4-denní expozice v *in vitro* modelu lidského kosterního svalu klinicky relevantním koncentracím propofolu na mitochondriální funkci
  - koncentrace propofolu 0, 1, 2.5, 5, 10  $\mu\text{g/ml}$ ; Intralipidové vehiculum
  - koncentrace propofolu v plazmě při sedaci a anestezii (2.5, resp. 10  $\mu\text{g/ml}$ )
- *In vitro* model lidského kosterního svalu = myotuby diferencované z myoblastů = satelitních buněk kosterního svalu získaného z biopsií m. vastus lateralis (elektivní operace kyčelního kloubu)
  - n=16

Myoblasty



Myotuby



# Metodika studie

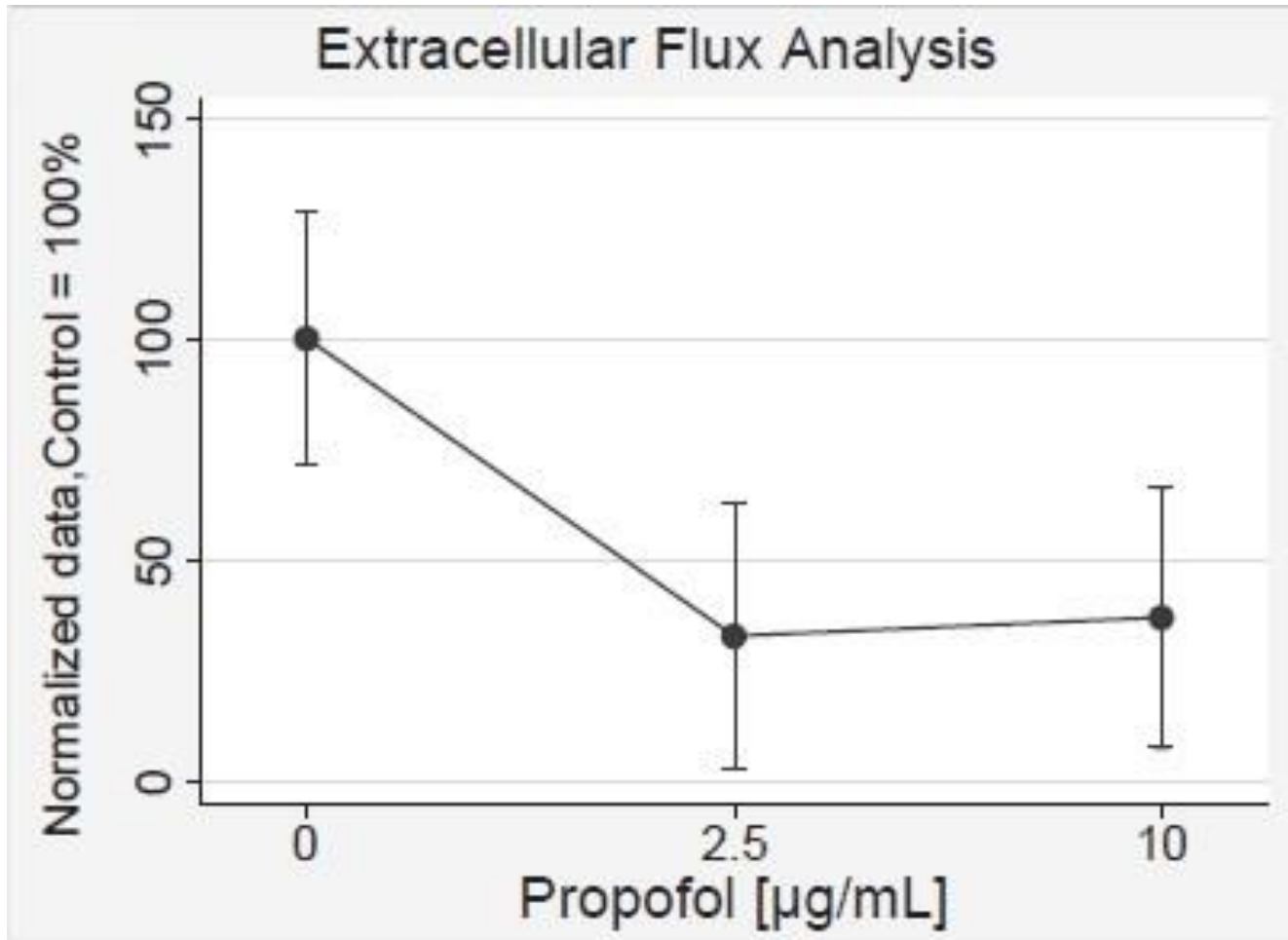
- Po expozici propofolu: měření energetického metabolismu pomocí analýzy extracelulárního fluxu
  - umožňuje pomocí měření spotřeby kyslíku buňkami po přidání substrátů, odpřahovačů a inhibitorů dýchacího řetězce v mitochondrii zhodnocení:
    - produkce ATP a odpřažení vnitřní mitochondriální membrány od tvorby ATP
    - respirační kapacitu dýchacího řetězce
    - funkce jednotlivých komplexů dýchacího řetězce
    - beta-oxidace mastných kyselin (substrát: palmitát)

# Výsledky

- Propofol snižuje maximální respirační kapacitu dýchacího řetězce – až na 29% bazálních hodnot ( $p < 0.01$ )
- Propofol zvyšuje odpřažení vnitřní mitochondriální membrány o 24-40%
  - s velkou inter-individuální variabilitou
- Funkce jednotlivých komplexů není propofolem signifikantně ovlivněna
- Intralipid (= vehiculum) nemá vliv na mitochondriální funkce

# Výsledky

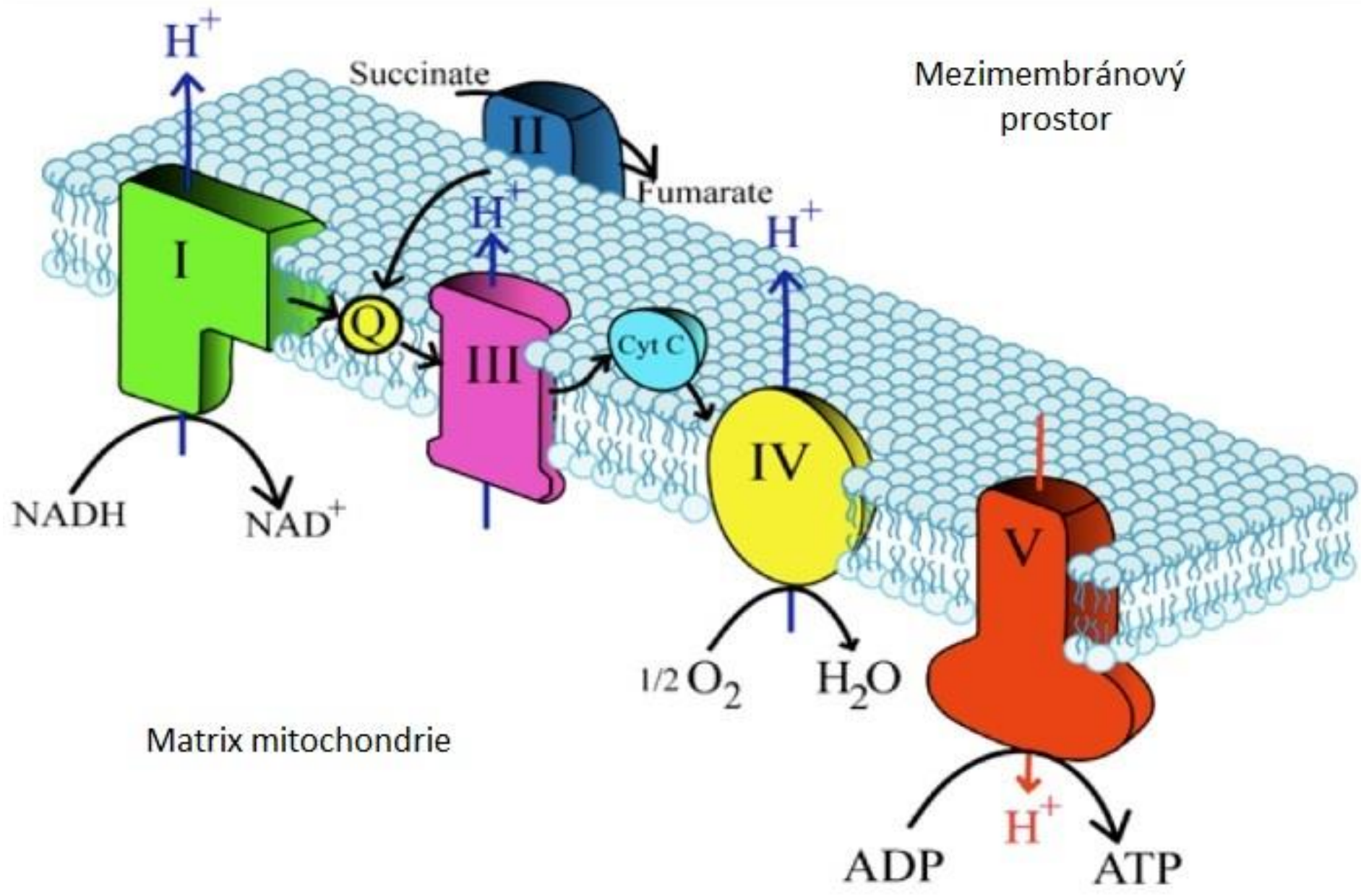
- Propofol inhibuje oxidaci mastných kyselin na 36, resp. 33% hodnot v baseline ( $p < 0.01$ )

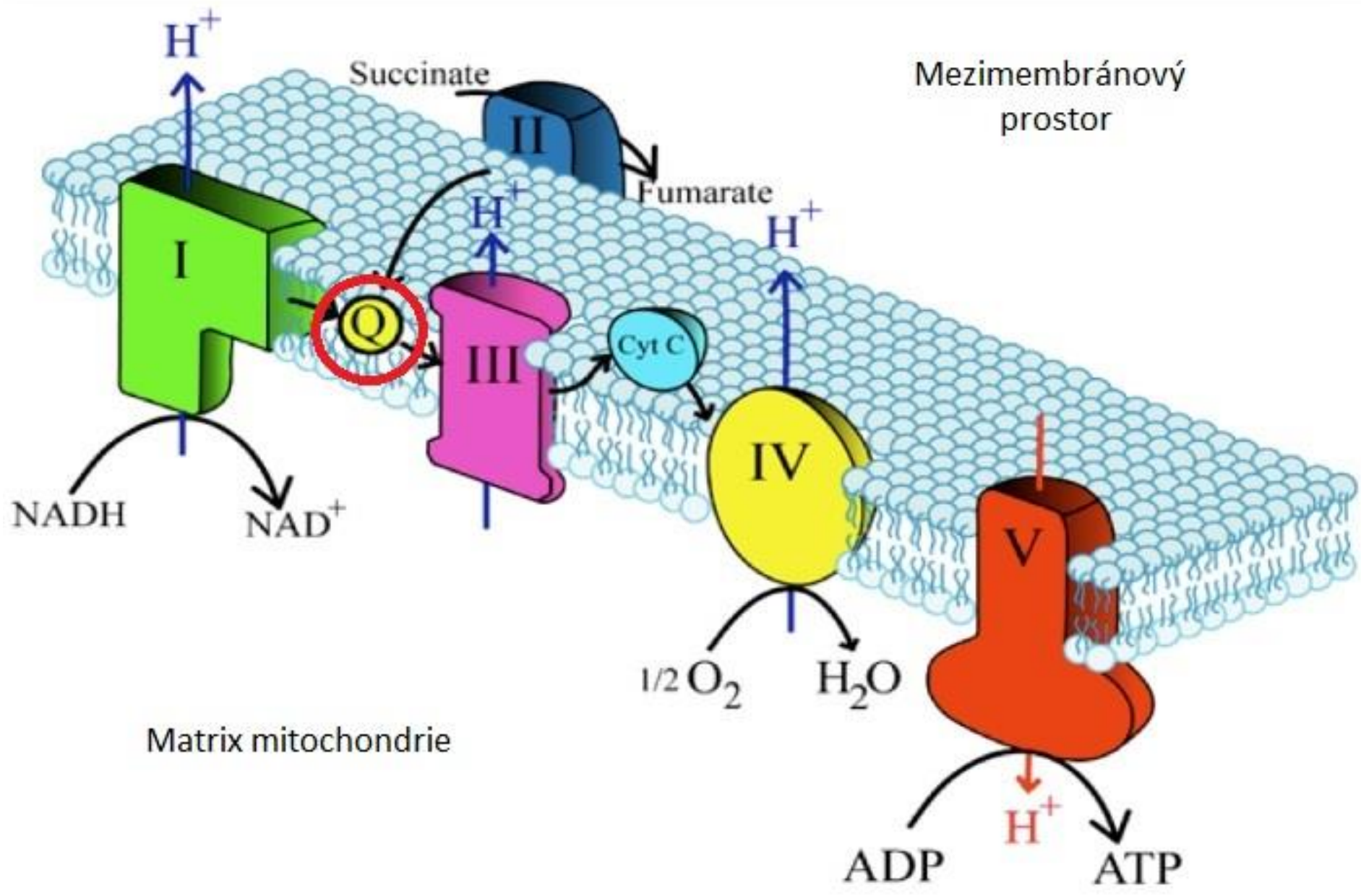


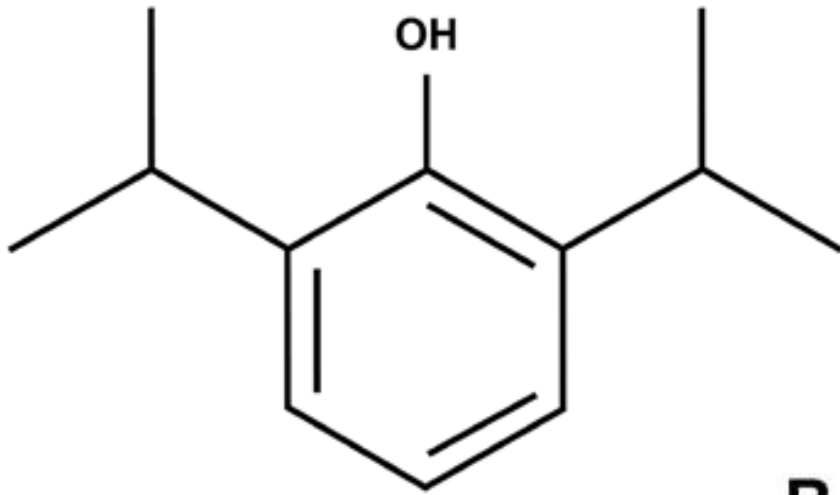


# Diskuze a závěr

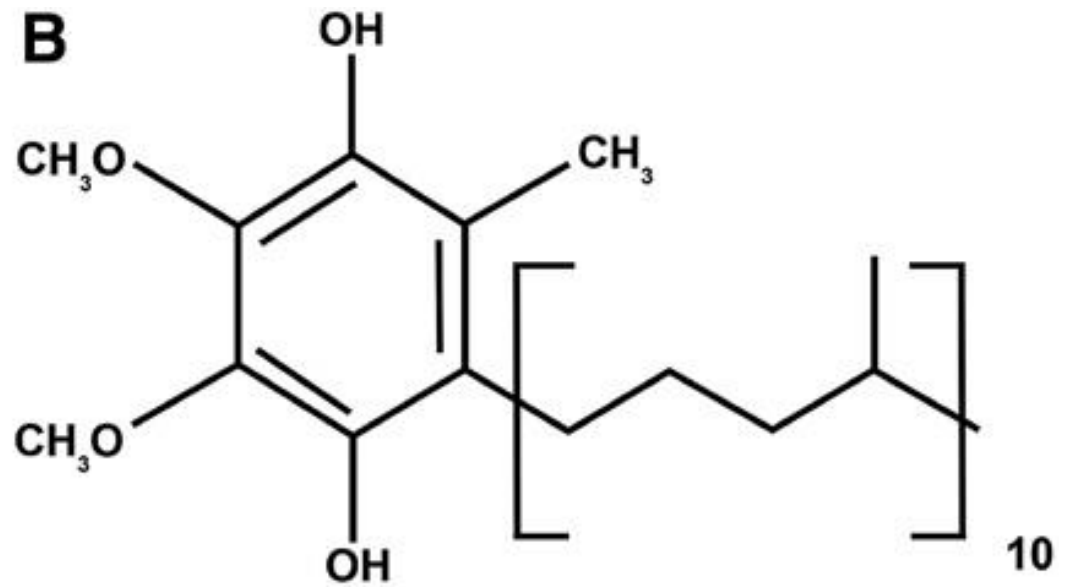
- Propofol v *in vitro* modelu lidského kosterního svalu:
  - inhibuje oxidaci mastných kyselin (u všech subjektů)
  - snižuje kapacitu dýchacího řetězce
  - vyvolává odpřažení vnitřní mitochondriální membrány
- Propofolem-indukované změny mitochondriálních funkcí by mohly být způsobeny: inhibicí přenosu elektronů mezi komplexy (přes koenzym Q)?
  - strukturální podobnost obou molekul



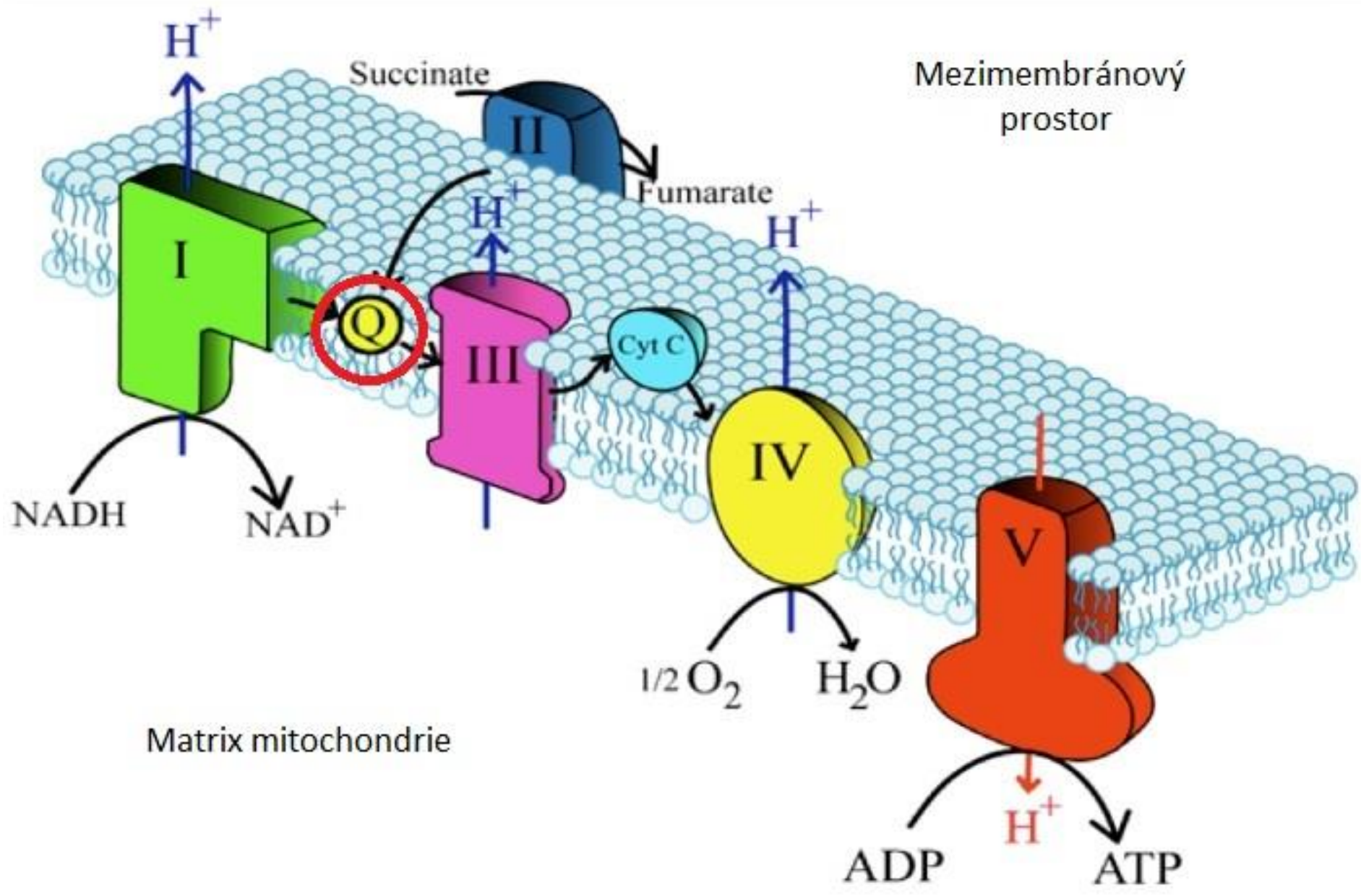


**A**

2,6 - diisopropylphenol

**B**

koenzym Q





THIRD FACULTY OF MEDICINE  
Charles University



## Poděkování

- Školitel: doc. MUDr. František Duška, Ph.D., Klinika anesteziologie a resuscitace 3. LF UK a FNKV, Praha
- MUDr. Petr Waldauf, Klinika anesteziologie a resuscitace 3. LF UK a FNKV, Praha – statistické zpracování dat
- Tým operatérů z Ortopedické kliniky 3. lékařské fakulty 3. LF UK a FNKV, Praha – biopsie kosterního svalu

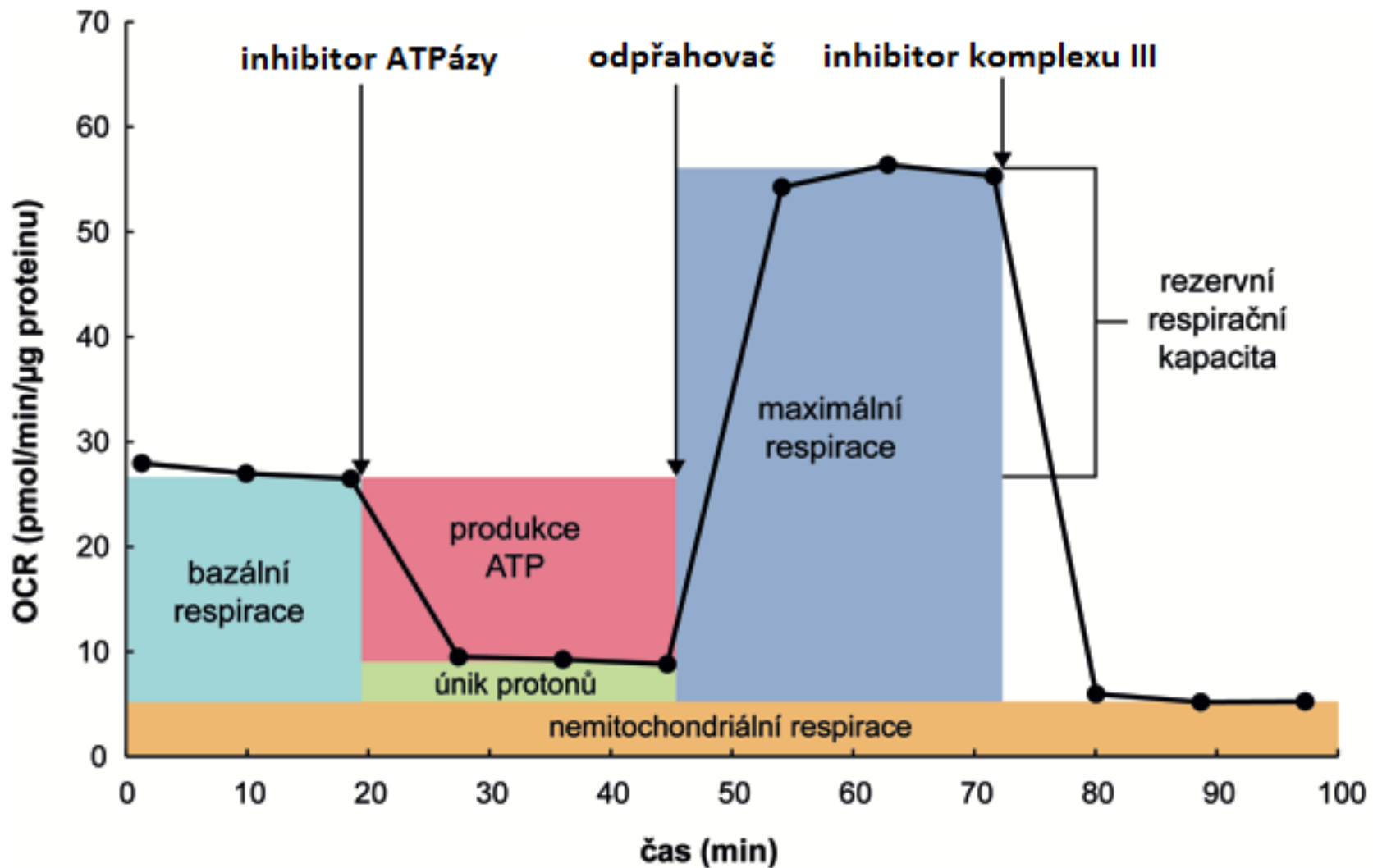
Práce byla podpořena granty GAUK 270915, PROGRES Q37, AZV 16-28663A.

**Děkuji za pozornost.**





# Globální mitochondriální funkce



# B-oxidace mastných kyselin

