



A lizofoszfatidsav vazokonstriktor hatásának mechanizmusa

Panta C. R., Dancs P. T.

Semmelweis Egyetem Klinikai Kísérleti Kutató- és Humán Élettani Intézet

Előadó: Panta Cecília Rita, Általános Orvostudományi Kar, III.

E-mail: sokszem@gmail.com

Kulcsszavak: vazokonstrikció, lizofoszfolipid, simaizom, thromboxán, G-fehérjéhez kapcsolt jelátvitel

Bevezetés. Munkacsoportunk korábban leírta a lizofoszfatidsav (LPA) vazorelaxáns hatását és ennek jelátviteli mechanizmusait. Míg a vazorelaxáció jelenléte ép endotheliumhoz kötött, addig sérült endothelium esetén az LPA vazokonstrikciót okoz. Jelen munkánkban e vazokonstrikció mechanizmusát vizsgáltuk.

Anyagok és módszerek. Felnőtt hím egerekből izolált thoracalis- és abdominális aorta (TA, AA) szegmensek válaszait vizsgáltuk izometriás körülmények között miográfon. Kísérleteinket 10 μ M 1-oleoyl-LPA-val, valamint az LPA1-3 receptor agonista VPC31143-mal (VPC, 10 μ M) végeztük, az erek egy részében az endotheliumot eltávolítottuk. A jelátviteli utak vizsgálatára kísérleteinket elvégeztük az LPA1/LPA3 receptor antagonistá Ki16425 (10 μ M) és a ciklooxygenáz (COX) gátló indomethacin (1 μ M) jelenlétében is, illetve a következő genetikailag módosított egerekből preparált aortákban: LPA1 illetve LPA2 receptor KO, thromboxán receptor (TP) KO, COX-1 KO, valamint simaizom-specifikus $G_{\alpha q/11}$ és $G_{\alpha 12/13}$ KO. A G_i fehérjét pertussis-toxinnal gátoltuk. A különböző LPA receptorok expressziójának vizsgálata kvantitatív real-time PCR segítségével, frissen izolált egér aorta simaizom sejtekből történt.

Eredmények. PCR analízis alapján az aorta simaizomsejtekben elsősorban LPA1 fejeződött ki, az LPA3 és LPA4 kisebb mértékben. Az LPA1-3 receptor agonista VPC utánozta, míg az LPA1/3 receptor antagonistá Ki gátolta az LPA konstriktor hatását. LPA1 receptor KO erekben megszűnt a VPC okozta kontrakció, míg LPA2 KO erekben nem változott. Meglepő módon mindegyik vizsgált G fehérje hiánya vagy gátlása csökkentette a VPC konstriktor hatását, míg a COX-1 enzim vagy a TP receptor hiánya, illetve a COX-gátlás esetén a vazokonstrikció erősen lecsökkent. VPC hatására jelentősen fokozódott a TA-ból felszabaduló thromboxán A₂ (TXA₂) mennyisége.

Következtetések. Az LPA az endothelium sérülése esetén – ellentétben az ép erekben tapasztaltakkal – vazokonstrikciót okoz. E hatást az LPA1 receptor közvetíti. A folyamat további részeként COX-aktivációt és következményes (TXA₂) felszabadulást feltételezünk, mely TP-receptoron hatva az erek kontrakcióját idézi elő. Az LPA ezen utóbbi hatásával hozzájárulhat a megváltozott vaszkuláris működéshez-, az endothelium-diszfunkcióval járó kórélettani állapotokban.

Témavezető: Dr. Benyó Zoltán, Dr. Ruisanchez Éva