

Az LPA- és a thromboxán-receptorok szerepe a lizofoszfátid sav okozta vazokonstriktióban

Dancs Péter Tibor

Általános orvos, osztatlan, 10. félév (SE ÁOK)

Panta Cecília Rita

Általános orvos, osztatlan, 6. félév (SE ÁOK)

Semmelweis Egyetem

Általános Orvostudományi Kar

Bevezetés: Korábbi kísérleteink során lizofoszfátid sav (LPA) vazorelaxációs hatását és ennek jelátviteli mechanizmusait vizsgáltuk. Azt tapasztaltuk, hogy míg a vazorelaxáció jelenléte ép endotheliumhoz kötött, addig sérült endothel esetén az LPA vazokonstriktiót okoz. Jelen kísérleteinkben a vazokonstriktió mechanizmusát vizsgáltuk.

Anyagok és módszerek: Felnőtt hím C57Bl/6J (WT), endothelialis NO szintáz deficiens (eNOS-KO) és thromboxán-receptor knock-out (TP-KO) egerekből izolált thoracalis aorta szegmensek válaszait vizsgáltuk izometriás körülmények között miográfion. Az erek egy részében az endotheliumot mechanikus úton eltávolítottuk. Kísérleteinket 10 μ M 1-oleoyl-LPA-val, valamint az LPA_{1,3} receptor agonista VPC31143-mal (10 μ M) végeztük. A jelátviteli út vizsgálatára kísérleteinket megismételtük az LPA₁/LPA₃ receptor antagonistá K16425 (10 μ M) és a ciklooxygenáz (COX) gátló indometacin (1 μ M) jelenlétében. A kontrakciós válaszokat a 124 mM K⁺-nal kiváltott referencia-kontrakció százalékában (átlag $\pm$ SEM) határoztuk meg és $p < 0,05$ esetén tekintettünk egy különbséget szignifikánsnak.

Eredmények: Az LPA eNOS-KO erekben $13,1 \pm 1,8\%$ -os ($n = 43$) kontrakciót okozott. E hatás hasonló volt endothel-irtott WT erek esetében ($12,1 \pm 3,1\%$, $n = 38$). VPC31143 hatására eNOS-KO erekben $26,6 \pm 2,3\%$ -os ($n = 33$), de-endothelizált WT erekben pedig $20,2 \pm 3\%$ -os ($n = 19$) kontrakciót tapasztaltunk. A jelátviteli útvonalak gátlását a VPC31143-ozkotta kontrakcióra vizsgáltuk endothel-irtott WT erekben. A kontrakció gátlható volt K16425-tel ($4,7 \pm 1,6\%$, $n = 6$). Meglepő módon a kontrakciót szintén gátolta az indometacin kezelés ($5,1 \pm 1,8\%$, $n = 7$) és hiányzott TP-KO egerek ereiben ($2,3 \pm 1,3\%$, $n = 10$).

Következtetések: Az LPA az endothel sérülése esetén – ellentétben az ép endothel mellett tapasztaltakkal – vazokonstriktiót okoz. E hatást az LPA₁ és/vagy LPA₃ receptor közvetíti. A folyamat további részeként COX-aktivációt és következményes thromboxán A₂ (TXA₂) felszabadulást feltételezünk, mely TP-receptoron hatva az erek kontrakcióját idézi elő. A folyamatnak kórélettani jelentősége az lehet, hogy endothel-sérüléskor az aktiválódó vérlemezkék által nagy mennyiségben termelt LPA az érsimaizomra hatva TXA₂-t szabadít fel, így elősegíti az érsérülés után létrejövő vazokonstriktiót, másrészt a TXA₂ serkenti a thrombus további propagációját, addig, amíg az ép endothellel fedett érszakaszhoz nem ér.

Témavezetők: dr. Benyó Zoltán, egyetemi tanár, SE ÁOK, dr. Ruisanchez Éva, egyetemi tanársegéd, SE ÁOK

Az Nkx2-3 homeobox gén szerepe a lép stressz-hemopoézis stromális szabályozásában

Kolláth Dóra

Általános orvos, osztatlan, 10. félév (PTE ÁOK)

Pécsi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

Bevezetés: A lép számos immunológiai szerepe mellett egérben és emberben is működhet járulékos hemopoetikus szövetként. Ez az aktivitás a lép vörös pulpájára korlátozódik, amelynek fejlődésében az Nkx2-3 homodómén transzkripciós faktor fontos szerepet játszik. Vizsgálataink célja az Nkx2-3 gén szerepének tanulmányozása volt az akut anémia által reaktivált extramedulláris vérképzés kialakulására.

Módszerek: Akut anémiát felnőtt Nkx2-3 génhiányos és normál vad típusú egerek ismételt véreztetésével váltottunk ki. A lépben és a csontvelőben az eritroid sejteket a Ter119/CD45 jelöléssel azonosítottuk áramlási citometriás és kettős immunfluoreszcens eljárással. A szöveti reaktivitás mértékét morfometriai eljárással értékeltük. A véreztetés hatására képződött eritropoetint (EPO) sandwich ELISA eljárással határoztuk meg.

Eredmények: Az Nkx2-3 KO egerek csontvelőjében már a véreztetést megelőzően magasabb volt a Ter119-pozitív eritroid sejt-gyakoriság, mint vad típusú egerekben, ugyanakkor a lépükben ezen sejtek gyakorisága szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a vad típusú egereké. Véreztetés hatására a vad típusú egerekben mind a csontvelőben, mind a lépben fokozódott az eritroid sejt-gyakoriság, viszont Nkx2-3 egerek esetében csak a csontvelőben fokozódott a vörösvértest-képzés, a lépükben a Ter119-pozitív sejtek száma csökkent. Véreztetés hatására a szérumban EPO szint mindkét csoportban emelkedett, az egyes törzsekre jellemző csontvelői aktivitással mutatott párhuzamot. Így legalacsonyabb EPO szintet a véreztetés előtti vad csoportban, legmagasabb értéket az Nkx2-3 KO véreztetett csoportban mértük. Nkx2-3 egerekben a véreztetés előtti szint magasabb volt, mint a kontroll egereké.

Következtetés: Ezen eredményeink alapján az Nkx2-3 homeodómén transzkripciós faktor nem csak a lép fejlődésénél szabályozott prenatális eritropoézisben tölt be fontos szerepet, de hiánya megakadályozza az anémia által kiváltott stressz-eritropoézis felnőtt lépben való kiválthatóságát.

Témavezető: dr. Balogh Péter, egyetemi docens, PTE ÁOK