

A szfingozin-1-foszfát potenciózza az $\alpha 1$ -adrenoreceptorok által közvetített vazokonstriktiót

Móré Dorottya, SE ÁOK VI.

Panta Cecília Rita, SE ÁOK IV.

moredoro@gmail.com, sokszem@gmail.com

Bevezetés: A szfingozin-1-foszfát (S1P) egy nemrégiben felfedezett szfingolipid mediátor, mely számos különböző érrendszeri folyamat szabályozásában vesz részt. Jelen kísérleteinkben az S1P vazóaktív hatásait vizsgáltuk, és arra kívántunk választ adni, hogy megváltoztatja-e az erek alaptónusát, valamint befolyásolja-e az $\alpha 1$ -adrenoreceptorok által közvetített vazokonstriktiót.

Módszerek: Felnőtt hím egerekből preparált mellkasi aortaszegmentumokon az S1P, valamint az $\alpha 1$ -adrenoreceptor agonista fenilefrin (PE) hatásait vizsgáltuk miográf segítségével. A tónusváltozásokat a 124 mM K⁺ hatására kialakuló vazokonstriktióra normalizáltuk. A vizsgálatokat vad típusú (WT) és az S1P1, S1P2, ill. S1P3 receptorokra knock out (KO) állatok erein végeztük.

Eredmények: Az S1P 10 μ M koncentrációban adva – ami a szérumban mérhető tartományba esik – nem változtatta meg szignifikánsan az érgyűrűk nyugalmi tónusát. Ezzel szemben 10 μ M S1P-vel való 20 perces inkubációt követően a PE vazokonstriktor hatásának EC50 értéke 145 $\pm$ 1 nM-ről 80 $\pm$ 1 nM-ra csökkent, miközben Emax értéke 114 $\pm$ 3%-ról 133 $\pm$ 3%-ra nőtt az inkubációt megelőző értékekhez képest a WT erekben. A válaszkészség S1P hatására bekövetkező növekedését tapasztaltuk S1P1- és S1P3-KO erekben is, azonban az S1P2-KO erek esetében ez a hatás hiányzott, jelezve a receptor szerepét a szignáltranszdukcióban. Az intracelluláris jelátvitel tekintetében azt tapasztaltuk, hogy az S1P hatását megakadályozta a vele egyidejűleg alkalmazott Rho-kináz inhibitor Y-27632 (2 μ M). Egy további kísérletsorozatban 10 μ M S1P-vel 20 percig inkubált WT erekben 80 nM PE 20 percenként történő ismételt adásával teszteltük a potenciózó hatás tartósságát. Azt tapasztaltuk, hogy WT egerek ereiben a válaszkészség az inkubációt követő 3 óra során is folyamatosan fokozott volt, míg S1P2-KO erek esetében nem volt megfigyelhető ez a jelenség.

Következtetések: Az S1P az élő szervezetben előforduló koncentrációban nincs közvetlen hatással a nyugalmi értónusra, azonban jelentősen képes megnövelni az $\alpha 1$ -adrenoreceptorok által közvetített vazokonstriktiót. E hatás az S1P2 receptor – Rho-kináz jelátviteli útvonalon jön létre. Az érreaktivitás tartós megváltozását és egyben a jelenség potenciális kórelletani jelentőségét jelzi, hogy a kontrakciós válaszok fokozódása még 3 órával az S1P kimosását követően is kimutatható volt.

(Kutatási támogatás: OTKA K-112964)

Témavezető(k): Dr. Benyó Zoltán, egyetemi tanár, Klinikai Kísérleti Kutató Intézet; Dr. Ruisanchez Éva, egyetemi tanársegéd, Klinikai Kísérleti Kutató Intézet

Nemi különbségek a kénhidrogén vazorelaxáns hatásában 2-es típusú diabéteszben

Marosi Gabriella, SE ÁOK IV.

Dybvig Ane Stensones, SE EM IV.

gmarosi.tfg@gmail.com, ane_dybvig@hotmail.com

Bevezetés: A kénhidrogén (H₂S) egy gázhalmazállapotú transzmitter, mely szerteágazó, de nem minden tekintetben ismert hatásokat fejt ki az élő szervezetekben. Ezek egyike az értónus befolyásolása, amely részben a foszfodiészteráz (PDE) gátlásán keresztül valósul meg, így emelkedett cGMP szintekhez vezet. A cukorbetegség egyik gyakori szövődménye az érdiszfunkció, melynek kapcsán az NO-cGMP jelátviteli út gátlódik az ér falban. Korábbi kísérleteink során az endogén H₂S termelésének gátlása jelentősen csökkentette a diabéteszes erek NO-függő relaxációját, direkt kénhidrogén-kezelés pedig fokozott relaxációt hozott létre kettes típusú hím diabéteszes egerek aortáiban. Jelen kísérleteinkben nőstény egerek aortáin vizsgáltuk a H₂S hatását.

Anyagok és módszerek: Felnőtt, nőstény 2-es típusú diabéteszes (db/db) és kontroll egerekből izolált 3 mm hosszúságú thoracalis aorta érgyűrűkön, izometriás körülmények között miográffal végeztük kísérleteinket. A kénhidrogén-donor nátrium-hidroszulfid (NaHS, 10⁻⁵ M, 3 $\times$ 10⁻⁵ M, 10⁻⁴ M, 3 $\times$ 10⁻⁴ M, 10⁻³ M) értónusra kifejtett hatásait 10⁻⁶ M fenilefrinnel kiváltott prekontrakciót követően vizsgáltuk. Az NO-okozta vazorelaxáció vizsgálatához nátrium-nitroprusszidot (SNP) használtunk (10⁻¹⁰ - 10⁻⁵ M), szintén 10⁻⁶ M fenilefrin indukálta prekontrakció után. A vazorelaxáció mértékét a prekontrakció %-ában fejeztük ki.

Eredmények: A NaHS hatására létrejött relaxációs érválasz egyik alkalmazott dózis esetén sem mutatott szignifikáns különbséget a két csoport között, ahogy a fenilefrin okozta kontrakció sem tért el a két csoportban. SNP hatására kisebb dózisok esetén a kontroll erek mutattak nagyobb relaxációt (99,0 $\pm$ 11,8% vs. 78,1 $\pm$ 18,3; 3 $\times$ 10⁻⁹ M; p<0,001; 75,7 $\pm$ 3,7% vs. 55,9 $\pm$ 19,1; 10⁻⁸ M p<0,001), míg magasabb koncentrációk esetén nem mutatkozott különbség.

Következtetések: Noha hím db/db egerekben a kénhidrogén kifejezettebb vazorelaxációt hozott létre a kontrollhoz képest, nőstény egerek ereiben ez a különbség nem jelentkezett. Irodalmi adatok alapján az ösztrogén fokozott kénhidrogén-termelést hoz létre, amely a PDE befolyásolásán keresztül vezethet a megfigyelt nemi különbséghez.

Kutatási támogatás: OTKA K-112964, Bolyai János Kutatási Ösztöndíj.

A témakörben a munkacsoportnak korábbi publikációja nem volt.

Témavezető(k): Dr. Kiss Levente, egyetemi adjunktus, Élettani Intézet; Dr. Ruisanchez Éva, egyetemi tanársegéd, Klinikai Kísérleti Kutató- és Humán Élettani Intézet