



A lizofoszfátidsav vazokonstriktor hatását közvetítő egyedi jelátviteli utak

PANTA CECÍLIA RITA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar V.

SEMMEIWEIS EGYETEM KLINIKAI KÍSÉRLETI KUTATÓ INTÉZET

Bevezetés: Munkacsoportunk korábbi megfigyelései szerint a lizofoszfátidsav (LPA) ép endothelium esetén LPA1 receptor (LPA1) által közvetített vazorelaxációt okoz, endothelium hiányában viszont kontrakciót, aminek közvetítésében az LPA1 és/vagy LPA3 receptorok, valamint a thromboxán A₂ (TXA₂) receptor (TP) is szerepet játszik. Jelen kísérleteinkben a vazokonstriktort közvetítő LPA receptor és a hozzá kapcsolt jelátviteli útvonal pontos azonosítását tűztük ki célul. **Anyagok és módszerek:** Felnőtt hím vad típusú (WT) valamint LPA1, LPA2 és ciklooxygenáz-1 (COX1) géndeficiens (KO) egerek ereit teszteltük. Abdominális aortaszegmentumokat preparáltunk, az endotheliumot eltávolítottuk, és válaszaikat izometriás körülmények között, miográfon vizsgáltuk. Kísérleteinkhez az LPA1-3 agonista VPC31143-t (VPC), ciklooxygenáz gátló indomethacint, Gi fehérje gátló pertussis toxint (PTX), és LPA3 antagonistát diacilglicerol pirofosztátot (DGPP) használtuk. A vaszkuláris TXA₂ felszabadulás mérését TXB₂ ELISA-val végeztük. **Eredmények:** Az LPA és a VPC dózis függő vazokonstriktort okozott, melyek EC₅₀ értékei hasonlóak voltak (LPA: 6,48 μ M, VPC: 5,12 μ M), azonban a VPC E_{max} értéke magasabb volt az LPA E_{max} értékéhez képest (0,95 mN/mm vs. 2,26 mN/mm, az érszegment hosszára normalizálva). A VPC hatására DGPP kezelést követően és LPA2 KO erekben is változatlan mértékű kontrakciót tapasztaltunk, míg LPA1 KO és PTX-kezelt WT erekben a kontrakció gyakorlatilag eltűnt. Meglepő módon COX1 KO és indomethacinnal kezelt WT erekben a VPC-okozta kontrakció jelentősen csökkent. ELISA mérések során VPC kezelést követően a WT és LPA2 KO erekben a TXB₂ szint növekedését tapasztaltuk, míg LPA1 KO és COX1 KO erekben, valamint PTX kezelés esetében ez teljesen hiányzott. **Következtetés:** LPA hatására endothel sérülés esetén LPA1 által közvetített vazokonstriktort alakul ki. Az LPA1 aktiválódása Gi fehérje közvetítésével aktiválja a COX1 enzimet. A termelődő TXA₂ parakrin-autokrin mediátorként stimulálja a simaizomsejtek TP receptorait aminek hatásaként létrejön a kontrakció. A folyamat kórélettani jelentősége az lehet, hogy az endothelium sérüléskor aktiválódó vérlemezkék által termelt LPA az érsimaizomra hatva TXA₂-t szabadít fel, így elősegíti a sérülést követő kontrakciót, és a thrombus propagációját.

Témavezetők:

Prof. Dr. Benyó Zoltán egyetemi tanár

Dr. Ruisanchez Éva egyetemi tanársegéd