

A szfingozin-1-foszfát potenciózza az α_1 -adrenoreceptorok által közvetített vazokonstriktációt

MÓRÉ DOROTTYA

moredoro@gmail.com

Általános Orvos, Osztatlan, 12. félév

PANTA CECÍLIA RITA

sokszem@gmail.com

Általános Orvos, Osztatlan, 10. félév

Semmelweis Egyetem

Általános Orvostudományi Kar

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 α_1 -adrenoreceptorok által közvetített vazokonstriktációt.

Módszerek: Felnőtt him egerekből preparált mellkasi aortaszegmentumokon az S1P, valamint az α_1 -adrenoreceptor agonista fenilefrin (PE) hatásait vizsgáltuk miográf segítségével. A tónusváltozásokat a 124 mM K⁺ hatására kialakuló vazokonstriktációra 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 ± 1 nM-ról 80 ± 1 nM-ra csökkent, miközben E_{max} 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 kísérlet-sorozatban 10 μ M S1P-vel 20 percig inkubált WT erekben 80 nM PE 20 perccel 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 α_1 -adrenoreceptorok által közvetített vazokonstriktációt. E hatás az S1P₂ receptor – Rho-kináz jelátviteli útvonalon jön létre. Az érreaktivitás tartós megváltozását és egyben a jelenség potenciális kóreléttani jelentőségét jelzi, hogy a kontrakciós válaszok fokozódása még 3 órával az S1P kimosását követően is kimutatható volt.

Kutatási támogatás: OTKA K-112964

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

Az öregedés hatása az agykérgi kúszó depolarizációval járó metabolikus változások mintázatára iszkémiás patkányokban

M. TÓTH ORSOLYA

m.tothorsolya@gmail.com

Általános orvos, Osztatlan, 10. félév

SZEPES BORBÁLA ÉVA

borbalaszepes@gmail.com

Általános orvos, Osztatlan, 8. félév

TÓTH RÉKA

tothreka@outlook.com

Általános orvos, Osztatlan, 4. félév

Szegedi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

Bevezetés: A cerebrovaszkuláris megbetegedések, köztük a stroke, a harmadik helyen állnak a halál oka statisztikák listáján, gyakoriságuk az életkor előrehaladtával növekszik. Az iszkémiás stroke során agykérgi kúszó depolarizációk (spreading depolarization, SD) jelentkezhetnek, melyek tovább mélyítik a szövet metabolikus krízisét. Az SD a neuronok és gliasejtek hullámszerűen tovaterjedő, közel teljes depolarizációja. Jellegzetes hemodinamikai, ionháztartásbeli és metabolikus változásokkal jár. Célul tűztük ki az SD-ket kísérő szöveti pH-változások meghatározását intakt és iszkémiás patkányokban. Mivel ismert, hogy az SD hatása károsabb az öregedő agyra, célunk volt az agykérgi metabolikus változások mértékének összevetése fiatal és idős állatokban.

Módszerek: Altatott patkányokon (n=18) kétoldali a. carotis communis okklúzióval iszkémiát indukáltunk, az okklúzió feloldásával reperfüziót hoztunk létre. Az iszkémia előtt 3 SD-t, az iszkémia alatt további 3 SD-t, majd a reperfüzió alatt is 3 SD-t váltottunk ki, 1M-os KCl oldat topikális alkalmazásával. A szöveti pH-változásokat zárt koponyaablakon keresztül pH-függő fluoreszcens festék segítségével, egy a kutatócsoportunkban kidolgozott, multimodális képalkotó eljárással tettük láthatóvá. A pH-változásokkal párhuzamosan az agyi véráramlás változásait is rögzítettük.

Eredmények: Az SD-k hiperémiás válasszal jártak, amik iszkémia alatt szignifikánsan kisebbek voltak (amplitúdó: 48 ± 10 vs. $155 \pm 23\%$; időtartam: 279 ± 55 vs. 163 ± 21 s), és az életkor előrehaladtával tovább csökkentek. Az iszkémia markánsan növelte az SD-vel összefüggő szöveti acidózis időtartamát (155 ± 33 vs. 45 ± 3.5 s), mely az öregedés hatására tovább szélesedett.

Következtetés: Az életkor előrehaladtával lecsökken a neuron-glia arány, a sejtek közötti diffúzió meglassul és az extracelluláris tér is beszűkül, ami az SD-vel járó acidózis kinetikájának megváltozásához vezet.

Támogatók: OTKA K111923, MTA – Bolyai János Kutatási Ösztöndíj, NAP (KTIA_13_NAP-A-1/13)

Témavezetők: Dr. Farkas Eszter, egyetemi docens, SZTE ÁOK, Menyhárt Ákos, PhD hallgató, SZTE ÁOK, Dr. Bari Ferenc, tanszékvezető egyetemi tanár, SZTE ÁOK