

A lizofoszfatidsav okozta vazokonstrikció erősségének összefüggése a zsírsavlánc telítetlenségi fokával és az életkorral

Vén Krisztina SE ÁOK IV.
vkrisztinaeszter@gmail.com

Bevezetés: Kutatócsoportunk korábbi eredményei alapján az LPA1-receptor aktiváció érsimaizomban tromboxán A2 felszabaduláshoz, és tromboxán (TP)-receptoron keresztüli vazokonstrikcióhoz vezet. Irodalmi adatok alapján érsérülés vagy szklerotikus plakktörés helyén létrejövő vérelmezke-aktivációkor főként többszörösen telítetlen LPA-k elsősorban 18:2 – szabadulnak fel, és ezen LPA-k szintje szívinfarktusos betegek plazmájában is megnövekszik.

Célkitűzés: Célunk a szervezetben előforduló LPA-k vazokonstriktor hatásának összehasonlítása, és a hozzájuk kapcsolt jelátviteli útvonal azonosítása volt. Mivel idősebb korban gyakoribb a kardiovaszkuláris kórképek előfordulása, külön megvizsgáltuk a 18:2 LPA okozta vazokonstrikció korral való változását.

Módszerek: Vad típusú és LPA1-géndeficiens (KO), fiatal (8 hetes) és idősebb (32 hetes) felnőtt hím egerek aorta szegmenseit vizsgáltuk. Az erekről az endotéliumot eltávolítottuk, majd az izometriás kontrakciókat miográfon regisztráltuk. Kísérleteinkben különböző lánc hosszúságú és telítettségű LPA-kat használtunk. Az általános kontraktilis készség tesztelésére fenilefrin- (PE), a TP-receptor érzékenységeinek vizsgálatára U-46619 dózis-hatás összefüggést vizsgáltunk. A kontrakciós erőket a 124 mM K⁺ által kiváltott referencia-kontrakció értékére normalizáltuk. Az érsimaizom LPA1-3-receptor mRNS-expresszióját qPCR-al határoztuk meg.

Eredmények: A különböző lánc hosszú telített LPA-k nagyon gyenge vazokonstriktor hatással bírtak. Vad típusú egerekben a 18 szénatom hosszúságú LPA-k a telítetlenség fokának növekedésével arányosan egyre erősebb konstriktor hatással rendelkeztek. Az idősebb populációban a 18:2 LPA hatása szignifikánsan nagyobb volt, mint a fiatalokban, míg sem a PE és az U-46619 dózis-hatás görbéi, sem az aorta simaizom LPA1-3 receptor expressziós mintázata nem különbözött az idős és a fiatal egerekben. Az LPA-okozta vazokonstrikció sem fiatal, sem idős LPA1 KO egerekből preparált aortákban nem jött létre.

Következtetések: A kardiovaszkuláris kórképekben felszabaduló, többszörösen telítetlen szénláncú LPA-k erős, LPA1 receptor-függő konstriktor hatással rendelkeznek, mely idősebb életkorban jelentősen fokozódik. Az idős korban fokozódó érreaktivitás az LPA-jelátvitel felerősödésére utal, de nem magyarázható az LPA1 receptorok fokozott expressziójával.

Kutatási támogatás: OTKA K-125174.

Korábbi publikációk:

Dancs PT, Ruisanchez É, Balogh A, Panta CR, Miklós Z, Nüsing RM, Aoki J, Chun J, Offermanns S, Tigyi G, Benyó Z. FASEB J 31: 1547-1553, 2017

Ebben a cikkben az LPA1-receptor aktiválása egy természetben nem előforduló agonista vegyülettel történt, csak fiatal hím egerekben. Jelen kísérleteinkben a természetben előforduló LPA-k konstriktor hatását teszteltük, és vizsgáltunk idős egereket.

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

A nyirokódéma kórfolyamatának jellemzése in vivo transzgenikus egérmodellben

Kovács Gábor SE ÁOK IV.
gabor.kovacs1994@gmail.com

Bevezetés: A nyirokműködés hiánya vagy károsodása veleszületett és szerzett nyirokódéma kialakulásához vezet. Amellett, hogy jelentősen károsodik a szövetközi folyadék elvezetődése, krónikus nyirokódémában fibrózis, jelentős duzzanat és gyakori infekciók alakulnak ki az érintett szervekben. A fentiek miatt jelentősen károsodik a funkció és egyúttal az érintett beteg életminősége. A szervspecifikus nyirokér funkció és a nyirokódéma kórfolyamatának az eddigieknél részletesebb megértése elengedhetetlen ahhoz, hogy a jövőben lehetővé váljon új terápiás megközelítések kifejlesztése.

Célkitűzés: Kutatásunk célja egy genetikai nyirokódéma modell fejlesztése és a nyirokódéma kórfolyamatának jellemzése volt.

Módszerek: A nyirokerek szervspecifikus kiirtásához Flt4-CreERT2; iDTRflox/flox genotípusú egértörzset használtuk, amelyben nyirokendotél sejteken tamoxifénnel indukáltuk a diftéria toxin receptor (DTR) kifejeződését, majd a nyirokereket szervspecifikusan elimináltuk diftéria toxin injektilásával a hátsó végtagok talprészébe, a fülbe és a hashártyába. A kialakuló nyirokódémát naponta monitoroztuk (fül- és bokavastagság mérése, klinikai pontszám). Az érintett szövetekből paraffin alapú szövettant készítettünk, amelyeket rutin (H&E) és immun festettünk (nyirokér markerekre stb.).

Eredmények: Kísérleteinkben azt találtuk, hogy talpban és a fülben szervspecifikus akut ödéma alakul ki a diftéria toxin beadását követő egy héten belül az Flt4-CreERT2; iDTRflox/flox modellben. Igazoltuk, hogy az injektilási területeken hatékonyan eliminálni tudjuk a nyirokendotél sejteket a genetikai rendszerben. A kezdeti ödéma körülbelül 7 nap alatt éri el a maximumát (akut fázis), majd mérséklődik, végül ismét visszatér (krónikus fázis). Kísérleteinkben részletesen jellemeztük a nyirokódéma akut és krónikus fázisában a szövettani elváltozásokat. Kimutattuk továbbá azt is, hogy hasüregi injektilás esetén hatékonyan törölni tudjuk a vékonybél centrális nyirokereit.

Következtetések: Kísérleteinkben hatékonyan alkalmaztunk és jellemeztünk egy genetikai megközelítést, amelyben diftéria toxin felhasználásával szervspecifikusan tudjuk törölni a nyirokendotél sejteket. A kísérletes rendszer lehetőséget teremt a nyirokódéma kórfolyamatában szerepet játszó molekuláris mechanizmusok részletes vizsgálatára, amelyek a jövőben új terápiás megközelítések alapját képezhetik.

Korábbi publikációk: A kutatócsoportnak nem volt a bemutatandó anyaghoz szorosan kapcsolódó korábbi publikációja.

Témavezető(k): Bálint László, PhD-hallgató, Élettani Intézet,
Dr. Jakus Zoltán Péter, egyetemi docens, Élettani Intézet