

TIROZIN-KINÁZ JELÁTVITELI UTAK VIZSGÁLATA MONONÁTRIUM-URÁT KRISTÁLY ÁLTAL KIVÁLTOTT GYULLADÁSOS FOLYAMATOKBAN

Futosi Krisztina¹, Németh Tamás¹, Horváth Ádám², Helyes Zsuzsanna² és Mócsai Attila¹

¹Gyulladásélettani Kutatócsoport, Semmelweis Egyetem Élettani Intézet; ²PTE ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

A mononátrium-urát kristályok az ízületben, illetve ízületek környékén lerakódva vezethetnek a köszvény kialakulásához. Az urát-kristály által mediált gyulladással járó folyamatokban jelentős szerepet játszanak a fagocitasejtek (neutrofilek és makrofágok), melyek a kristályokat veszélyjelként ismerik fel, aktiválódnak és vezetnek a fájdalommal, szövetkárosodással járó gyulladáshoz. Bár a betegség patomechanizmusának vizsgálata számos jelenleg is folyó kutatás középpontjában áll, a pontos sejtszintű és molekuláris szignalizációs folyamatok máig nem teljesen ismertek. Jelen munkánk során az Src-típusú tirozin-kinázok szerepét vizsgáltuk a neutrofilek urát-kristály által kiváltott aktivációjában *in vitro*, valamint kísérleti állatokban létrehozott köszvény-modellben *in vivo*.

Vad típusú és az Src-típusú tirozin-kinázokra nézve génhiányos (Hck^{-/-}Fgr^{-/-}Lyn^{-/-}) egértörzsből izoláltunk csontvelői neutrofileket. Luminometriásan követtük a sejtek szuperoxid-termelését, ELISA módszerrel vizsgáltuk a sejtek citokin, kemokin és lipid mediátor felszabadítását. A neutrofilek fagocitózisát áramlási citométer segítségével határoztuk meg, míg az intracelluláris foszforilációs mintázatot urát-kristály jelenlétében Western-blot technikával vizsgáltuk. Eredményeink szerint az urát-kristály által kiváltott neutrofil sejtválaszok (szuperoxid-termelés, citokin, kemokin és lipid mediátor felszabadulás, fagocitózis, intracelluláris foszforiláció) drámai mértékben károsodtak az Src-család hiányos neutrofilekben, szemben a vad típusú sejtekkel. *In vivo* a kísérleti állatok lábfejebe urát-kristályokat injektálva váltottunk ki köszvényyszerű gyulladást, majd vizsgáltuk az ödéma-képződést, funkció-károsodást, valamint szövet-kimosást követően a neutrofil-infiltrációt és a gyulladással járó mediátorok jelenlétét. A vad típusú kísérleti állatokkal szemben, az Src-család hiányos állatok jelentős védekezéssel rendelkeztek az urát-kristály által kiváltott gyulladással szemben. Az Src-család hiányos állatok esetén jelentősen csökkent az ödéma-képződés, neutrofil-infiltráció, lokális gyulladással járó mediátorok felszabadulása és mérséklődött a funkció-károsodás.

Eredményeink alapján az Src-típusú tirozin kinázok kulcsfontosságú szerepet játszanak az urát-kristály által kiváltott gyulladással járó folyamatokban.