



**TÜRK FARMAKOLOJİ DERNEĞİ**

## **25. ULUSAL FARMAKOLOJİ KONGRESİ**

- 9. Klinik Farmakoloji Sempozyumu
- 8. Klinik Toksikoloji Sempozyumu

# **Bildiri Özet Kitabı**

**4-7 Kasım 2019**

Palm Wings Ephesus, Kuşadası

## Seçici Çözünabilir Epoksit Hidrolaz İnhibitörü TPPU'nun Lipopolisakkarit ile Farelerde Oluşturulan Enflamatuvar Hiperalejiyi Önleyici Etkisine NLRC4 İnflamazomu ve Antienflamatuvar NLRC3'ün Katkısı

Ali Çağlı, Şefika Pınar Şenol, Meryem Temiz Reşitoğlu, Demet Sinem Güden, Ayşe Nihal Sarı, Seyhan Şahan Fırat, Bahar Tunçtan  
Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Mersin

**AMAÇ:** Bu çalışmada, seçici çözünabilir epoksit hidrolaz (çEH) inhibitörü *trifluoromethoxyphenyl-3-(1-propionylpiperidin-4-yl)urea* (TPPU)'nun bakteriyel lipopolisakkarit (LPS) ile farelerde oluşturulan enflamatuvar hiperalejiyi önleyici etkisinin mekanizmasının santral sinir sisteminde *nucleotide binding oligomerization domain-like receptor* (NLRC) 4/*apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain* (ASC)/prokaspaz-1 inflamazom oluşumu ve etkinliği (kaspaz-1 p20 ekspresyonu ve *interleukin* [IL]-1 $\beta$  oluşumu üzerinden) ve antienflamatuvar NLR'ler (NLRC3 ekspresyonu üzerinden) ile ilişkilendirilerek araştırılması amaçlanmıştır.

**GEREÇ-YÖNTEM:** Farelere dimetilsülfoksit (4 ml/kg; i.p.) veya TPPU (0.3, 0.5 veya 1 mg/kg; 4 ml/kg; i.p.), serum fizyolojik (SF) (4 ml/kg; i.p.) ya da LPS (10 mg/kg, 4 ml/kg; i.p.) ile birlikte uygulanmıştır. SF veya LPS enjeksiyonundan 6 saat sonra farelerin 30 saniye içinde termal uyarıya tepki verme süreleri değerlendirilmiş, ayrıca çalışmalar süresince mortalite gözlenmiştir. Deneyler sonunda öldürülen farelerin beyin ve omurilikleri alınmıştır. Dokulardan hazırlanan homojenatlarda NLRC3, NLRC4, ASC, kaspaz-1 p20, kaspaz-11 p20, IL-1 $\beta$  ve  $\beta$ -tübülin protein ekspresyonları ölçülmüştür.

**BULGULAR:** LPS uygulanmasından 6 saat sonra farelerin termal uyarıya yanıt verme sürelerinin kontrol grubundakilere göre anlamlı olarak daha az olduğu görülmüştür. LPS'nin neden olduğu hiperalejinin 0.5 ve 1 mg/kg dozlarında TPPU ile önlemiş olmasına karşın, etkili olan düşük dozu 0.5 mg/kg ile deneylere devam edilmiştir. LPS uygulanan farelerden izole edilen dokularda NLRC3 protein ekspresyonu azalmış, NLRC4, ASC, kaspaz-1 p20, kaspaz-11 p20 ve IL-1 $\beta$  proteinlerinin ekspresyonu artmıştır. TPPU LPS'nin neden olduğu protein ekspresyonundaki değişiklikleri de önlenmiştir.

**SONUÇ:** TPPU ile çEH inhibe edildiğinde, farelerde LPS'nin neden olduğu supraspinal düzeyde algılanan enflamatuvar hiperalejiye eşlik eden NLRC4/ASC/prokaspaz-1 inflamazom oluşumu ve etkinliğinin yanı sıra, NLRC3 ve kaspaz-11 p20 protein ekspresyonundaki değişiklikler önlenmektedir.

"Bu özette sunulan veriler, "Pain in Europe XI-the 11<sup>th</sup> Congress of the European Pain Federation EFIC, (04-07/09/2019, Valencia, Spain)" ile "XVIII<sup>th</sup> Congress of the European Shock Society and IX<sup>th</sup> Congress of the Int'l Federation of Shock Societies (08-12/10/2019, Chania, Crete, Greek)" adlı kongrelerde poster olarak sunulan bildirilerin yalnızca yüksek lisans tezi kapsamında yapılan çalışmaların sonuçlarını içermektedir."

**Anahtar Kelimeler:** Çözünabilir epoksit hidrolaz, Enflamatuvar hiperaleji, Lipopolisakkarit, NLRC3, NLRC4 inflamazomu, TPPU