

26. Ulusal ve 1. Uluslararası Farmakoloji Kongresi

10. Klinik Farmakoloji Sempozyumu

9. Klinik Toksikoloji Sempozyumu



BİLDİRİ KİTABI

4-6 Kasım 2021

26th National and 1st International Pharmacology Congress

10th Clinical Pharmacology Symposium

9th Clinical Toxicology Symposium

ABSTRACT BOOK

4-6 November 2021



Online

www.farmakoloji2021.org



İnflamasyon/Inflammation

S49

Rxr agonisti beksarotenin Ips'nin neden olduğu enflamatuvan hiperaljeziyi önleyici etkisine tlr4/myd88'e bağımlı pro-enflamatuvan, antiapopitotik ve antienflamatuvan sinyal ileti yolları katkıda bulunmaktadır

Ömer BAHÇELİ, Şefika Pınar ŞENOL, Meryem TEMİZ REŞİTOĞLU, Mehmet Furkan HORAT, Seyhan ŞAHAN FIRAT,
Bahar TUNÇTAN

Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada, bir *toll* benzeri reseptör (*toll-like receptor*; TLR) 4 agonisti olan lipopolisakkartit (LPS) ile farelerde oluşturulan enflamatuvan hiperaljezi modelinde retinoit X reseptörü (RXR) agonisti beksarotenin santral sinir sistemi (SSS)'de TLR4/miyeloid farklılaşma faktörü (*myeloid differentiation factor*; MyD) 88'e bağımlı pro-enflamatuvan ve antiapopitotik sinyal ileti yolları üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Deneylerde 5 gruba ayrılan farelerin beyin ve omurilik dokuları kullanılmıştır: (1) Serum fizyolojik (SF) (10 ml/kg; intraperitoneal [i. p.]) (n= 4), (2) LPS (10 mg/kg; 10 ml/kg; i. p.) (n= 4), (3) dimetilsülfoksit (DMSO) (4 ml/kg; subkütan [s. k.]) (n= 4), (4) SF+beksaroten (10 mg/kg; 4 ml/kg; s. k.) (n= 4) ve (5) LPS+beksaroten (10 mg/kg; 4 ml/kg; s. k.) (n= 4). Doku homojenatlarından hazırlanan süpernatatlarda β -tübulin, tümör nekrozaşırıcı faktör (*tumor necrosis factor*; TNF) reseptörü ile ilişkili faktör (*TNF receptor-associated factor*; TRAF) 6, kB inhibitörü (*inhibitor of kB*; IkB)- α , fosforile IkB- α , IkB kinaz inhibitörü (*IkB kinase*; IKK) $\alpha/\beta/\Gamma$, fosforile IKK $\alpha/\beta/\Gamma$, fosforile IKK γ , mitojen ile etkinleştirilen protein kinaz (*mitogen-activated protein kinase*; MAPK) kinaz (*MAPK kinase*; MEK) 1/2, fosforile MEK1/2, ekstraselüler sinyal ile düzenlenen kinaz (*extracellular signal-regulated kinase*; ERK) 1/2, fosforile ERK1/2, c-Jun, fosforile c-jun, Akt1, fosforile Akt1, siklik adenozin monofosfat yanıt elementi bağlayıcı protein (*cyclic adenosine monophosphate-response element binding protein*; CREB) 1, fosforile CREB1, B hücresi lenfoma protein (*B-cell lymphoma*; Bcl)-2 ve peroksisom proliferatör ile etkinleştirilen reseptör (*peroxisome proliferator-activated receptor*; PPAR) $\alpha/\beta/\Gamma$ proteinlerinin ekspresyonu *immunoblotting* yöntemiyle ölçülmüştür.

Bulgular: Endotoksemik farelerin dokularında Akt1, CREB1, Bcl-2, PPAR $\alpha/\beta/\Gamma$ protein ekspresyonundaki/etkinliğindeki azalmaya, TRAF6, IkB- α , IKK $\alpha/\beta/\Gamma$, MEK1/2, ERK1/2 ve c-jun protein ekspresyonundaki/etkinliğindeki artmanın eşlik ettiği gözlenmiştir. LPS'nin neden olduğu bu değişiklikler beksaroten ile önlenmiştir.

Sonuç: Bulgularımız, beksarotenin SSS'de hem TLR4/MyD88'e bağımlı pro-enflamatuvan IRAK4/IRAK1/2/TRAF6/TAK1/IKK $\alpha/\beta/\Gamma$ /IkB- α /NF- κ B ve TRAF6/TAK1/MEK1/2/ERK1/2/AP-1 sinyal ileti yolu etkinliğindeki azalma hem de TIRAP/PI3K/Akt1/CREB1/Bcl-2 antiapopitotik sinyal ileti yolu etkinliği ile antienflamatuvan PPAR $\alpha/\beta/\Gamma$ proteinlerinin ekspresyonunda artmaya yol açarak LPS'nin neden olduğu enflamatuvan hiperaljeziyi önleyebileceğini düşündürmüştür.

[Bu çalışma, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (2021-1-TP2-4299) tarafından desteklenmiştir.]

Anahtar Kelimeler: Lipopolisakkartit, Enflamatuvan hiperaljezi, Beksaroten, RXR, TLR4/MyD88 sinyal ileti yolu

244

Tlr4/myd88-dependent pro-inflammatory, antiapoptotic, and antiinflammatory signaling pathways contribute to preventive effect of bexarotene, a rxr agonist, against lps-induced inflammatory hyperalgesia

Ömer BAHÇELİ, Sefika Pınar ŞENOL, Meryem TEMİZ-REŞİTOĞLU, Mehmet Furkan HORAT, Seyhan ŞAHAN-FIRAT, Bahar TUNÇTAN

Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mersin University, Mersin, Turkey

Objectives: The aim of this study was to investigate the effect of retinoid X receptor (RXR) agonist bexarotene on toll-like receptor (TLR)/myeloid differentiation factor (MyD) 88-dependent pro-inflammatory and antiapoptotic signaling pathways in the central nervous system (CNS) in inflammatory hyperalgesia model induced by a TLR4 agonist, lipopolysaccharide (LPS), in mice.

Materials-Methods: Brain and spinal cord tissues of mice divided into 5 groups were used in the experiments: (1) saline (10 ml/kg; i. p.) (n= 4), (2) LPS (10 mg/kg; 10 ml/kg; i. p.) (n= 4), (3) dimethyl sulfoxide (DMSO) (4 ml/kg; s. c.) (n= 4), (4) saline+bexarotene (10 mg/kg; 4 ml/kg; s. c.) (n= 4) ve (5) LPS+bexarotene (10 mg/kg; 4 ml/kg; s. c.) (n= 4). Supernatants prepared from tissue homogenates will be used for the measurement of expression of β -tubulin, tumor necrosis factor (TNF) receptor-associated factor (TRAF) 6, inhibitor of kB (IkB)- α , phosphorylated IkB- α , inhibitor of IkB kinase (IKK) $\alpha/\beta/\gamma$, phosphorylated IKK $\alpha/\beta/\gamma$, mitogen-activated protein kinase (MAPK) kinase (MAPK kinase; MEK) 1/2, phosphorylated MEK1/2, extracellular signal-regulated kinase (ERK) 1/2, phosphorylated ERK1/2, c-Jun, phosphorylated c-jun, Akt1, phosphorylated Akt1, cyclic adenosine monophosphate-response element binding protein (CREB) 1, phosphorylated CREB1, B-cell lymphoma (Bcl)-2, and peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) $\alpha/\beta/\gamma$ proteins by using the immunoblotting method.

Results: It was observed that decreased protein expression/activity of Akt1, CREB1, Bcl-2, PPAR $\alpha/\beta/\gamma$ was associated with increased TRAF6, IkB- α , IKK $\alpha/\beta/\gamma$, MEK1/2, ERK1/2, and c-jun protein expression/activity in the tissues of endotoxemic mice. The LPS-induced changes were also prevented by bexarotene.

Conclusions: Our findings suggested that a decrease in the pro-inflammatory TLR4/MyD88-dependent IRAK4/IRAK1/2/TRAF6/TAK1/IKK $\alpha/\beta/\gamma$ /IkB- α /NF- κ B and TRAF6/TAK1/MEK1/2/ERK1/2/AP-1 signaling pathways as well as an increase in the antiapoptotic TIRAP/PI3K/Akt1/CREB1/Bcl-2 signaling pathway and antiinflammatory PPAR $\alpha/\beta/\gamma$ proteins in the CNS of mice participates in the protective effect of bexarotene against inflammatory hyperalgesia induced by LPS.

[This work was supported by the grant from Mersin University (2018-1-TP3-2814).]

Keywords: Lipopolysaccharide, Inflammatory hyperalgesia, Bexarotene, RXR, TLR4/MyD88 signaling pathway