

DEBRECENI EGYETEM

University of Debrecen



Universitas Debreceniensis

**ORVOS- ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI
CENTRUM**



Pák Krisztián

Gyógyszerhatástani Tanszék

**TDK
KONFERENCIA**

2011/12.

**AZ A1 ADENOSZIN RECEPTOR REZERV VIZSGÁLATA HYPERTHYREOID
TENGHERIMALAC PITVARON**

A betegségek közül a köztudatban talán a rosszindulatú daganatok a legrettegettebbek, de létezik egy legalább ilyen veszélyes betegségcsoport, amely a világon minden harmadik ember haláláért felelős: a szív- és érrendszeri betegségek köre. Ez jelentőségét ad az adenoszin receptorok kutatásának, melyekről beigazolódott, hogy reparatív és protektív folyamatok kezdeményezői a legtöbb szövetben, köztük a szívizomban is.

Az adenoszin receptorok, köztük az A1 adenoszin receptor sokféle szövetben előfordul, ezért a terápiás célú kutatás egyik fontos problémája a megfelelő szerv- illetve szövetspecifititás elérése. Erre lehetőséget nyújt az a tény, hogy a parciális agonisták döntően csak a nagy receptorszámmal és nagy posztreceptorális jelerősítéssel, tehát nagy receptor rezervvel bíró szöveteken hatnak. A receptor rezerv a szövettípustól való függően kívül agonista- és hatás-függést is mutat, ezért a receptor rezervet érdemes meghatározni minden fontosabb hatásra nézve. Tudomásunk szerint az A1 receptor rezervet az általa mediált pitvari direkt negatív inotróp hatásra nézve még nem határozták meg hyperthyreosisban, noha jól ismert, hogy a thyreoid hormonoknak (T3, T4) markáns szívhatásai vannak. Ezek a hatások nem ellentmondásmentes, mivel hyperthyreosisban a szív sérülékenyebb, ugyanakkor a thyreoid hormonok képesek védő hatást is kifejteni a szívre.

Jelen munkánk során az eu- illetve hyperthyreoid tengerimalacokból izolált bal pitvari munkaizomzat A1 receptor rezervjét vizsgáltuk a CPA által kiváltott direkt negatív inotróp hatásra nézve.

Eredményeink további adalékot jelentenek a thyreoid hormon-többlet Janus-arcú viselkedéséhez, mivel a kiváltható maximális válasz csökkentése ellenére a T4 kezelés nem károsította az A1 receptorok jelerősítő képességét. Másrészt viszont feltételezhető, hogy az A1 receptor agonisták (bármely indikációban adva) érinteni fogják a pitvari kontrakciós erőt, amire hosszabb távú alkalmazásnál érdemes lesz gondolni hyperthyreoid páciens esetében is.

Témavezető: Dr. Gesztelyi Rudolf

**A NUKLEOZID TRANSZPORT GÁTLÁS KETTŐS HATÁSA AZ ADENOSZIN
DÓZIS-HATÁS GÖRBÉJÉRE, ÉS ENNEK JELENTŐSÉGE A
TENGHERIMALAC PITVARI A1 ADENOSZIN RECEPTOR REZERV
MEGHATÁROZÁSÁBAN AZ ADENOSZIN ÁLTAL KIVÁLTOTT NEGATÍV
INOTRÓP HATÁST ILLETŐEN**

Az adenoszin protektív és reparatív funkciójú endogén metabolit, amelynek hatásai zömmel G-protein kapcsolt sejtfelszíni receptorokon keresztül mediálódnak. Az adenoszin receptorok közül a myocardiumon az A1 típusú a legjelentősebb, amely részt vesz az ún. ischaemiás prekondicionálás jelenségének létrehozásában is.

A1 adenoszin receptor (A1 receptor) sokféle szövetben expresszálódik az emlős szervezetben, ennek megfelelően agonistái többféle diagnosztikus és terápiás indikációban állnak fejlesztés alatt. Ebből következően nagy gyakorlati jelentősége van az egyes szövetek A1 receptor agonistákkal szembeni eltérő válaszkészségének. A szöveti válaszkészség fő meghatározója az ún. receptor rezerv.

Kutatásunk célja az A1 receptor rezerv meghatározása volt Hartley típusú tengerimalacok bal pitvarán az adenoszin direkt (előzetes adenilcikláz-stimuláció nélkül mérhető) negatív inotróp hatására nézve. Izolált szervi kádákban az állandó frekvencián ingerelt pitvarok kontrakciós erejének változását mértük. Koncentráció-hatás görbéket vettünk fel a pitvarokon adenoszin és CPA (szintetikus, A1 receptor szelektív full agonista) alkalmazásával NBTI (nukleozid transzport gátló), FSCPX (irreverzibilis A1 receptor antagonist), illetve mindkettő jelenlétében.

A receptor rezerv meghatározása során bebizonyosodott, hogy számolnunk kell az NBTI által okozott endogén adenoszin felhalmozódás torzító hatásával, de a munkacsoport által korábban kifejlesztett módszer, az RRM segítségével sikerült korrigálni erre a hatásra. Eredményeink szerint az A1 receptor rezerv az adenoszin által kiváltott direkt negatív inotróp hatásra nézve igen jelentős. Farmakológiai módszerekkel igazoltuk továbbá, hogy az NBTI egyrészt fokozza az exogén adenoszin hatását gátolva annak bontását, másrészt gyengíti is az exogén adenoszin hatását. Utóbbi oka, hogy az NBTI gátolja az endogén adenoszin bontását is, emiatt az felszaporodik és elfoglalja a receptorok egy részét még a koncentráció-hatás görbe (exogén adenoszinnal való) felvétele előtt.

Témavezető: Dr. Gesztelyi Rudolf