



ORVOSKÉPZÉS

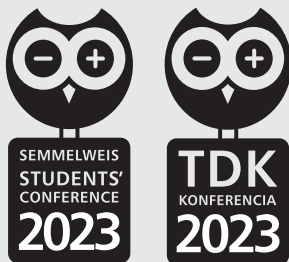
A graduális és posztgraduális

képzés folyóirata

Alapítva 1911-ben

2023; XCVIII. évfolyam, 1:1-344.

Tudományos Diákköri Konferencia



Semmelweis International Students' Conference, 2023

Semmelweis University, Budapest
(H-1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.)

11TH February 2023

Semmelweis Egyetem Tudományos Diákköri Konferencia, 2023

Semmelweis Egyetem,
Nagyvárad téri Elméleti Tömb
(1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.)

2023. február 10-11.

E-ORVOSKÉPZÉS

Töltse le a folyóiratot a
[www.semmelweiskiado.hu/
folyoiratok/](http://www.semmelweiskiado.hu/folyoiratok/)
oldaláról!

A tolperizon glutamát-felszabadulást gátló hatásmechanizmusának feltárása

Lóska Dóra SE GYTK IV.;

Lincmajer Zoltán Patrik SE GYTK IV.

Bevezetés: A tolperizon egy centrális hatású izomrelaxáns, melyről kutatócsoportunk korábban kimutatta, hogy képes befolyásolni a nociceptív neurotranszmissziót is. Pontos hatásmechanizmusa nem ismert, azonban már kimutatták feszültségfüggő nátrium- és kalciumcsatornákra gyakorolt gátló hatását.

Célkitűzés: Vizsgálataink célja a tolperizon hatására kialakuló szinaptikus glutamát-felszabadulás csökkenés mechanizmusának megismerése volt.

Módszer: A tolperizon hatását a 4-aminopiridin, illetve magas KCl koncentráció kiváltotta glutamát-felszabadulásra patkány agyi szinaptoszómákon vizsgáltuk. A felszabadult glutamát mennyiségét az intézetünkben korábban kidolgozott kapilláris elektroforézis-lézer indukálta fluoreszcencia detektálás módszerrel határoztuk meg. A tolperizon hatását összehasonlítottuk ismert nátrium-, és kalciumcsatorna-gátlók, valamint $\alpha 2$ -adrenerg receptor agonista hatásával.

Eredmény: A tolperizon a 4-aminopiridin indukálta, nátriumcsatorna-függő glutamát-felszabadulást koncentrációfüggő módon gátolta. Már 40 μM koncentráció esetén észlelhető volt szignifikáns, 55%-os gátlás, mely 400 μM koncentrációban 80%-ig fokozódott. Ez a hatás hasonló volt az ismert feszültségfüggő nátriumcsatorna-gátlóknál tapasztaltakhoz. A KCl által kiváltott, nagyrészt nátriumcsatorna-független glutamát-felszabadulást a tolperizon csak egy nagyságrenddel nagyobb koncentrációban volt képes gátolni. Az $\alpha 2$ -agonista klonidin szintén szignifikánsan csökkentette a szinaptikus glutamát-felszabadulást, mely hatást $\alpha 2$ -antagonista idazoxan egyidejű alkalmazása kivédett. A tolperizon gátló hatása ugyanakkor idazoxan jelenlétében is megtartottnak bizonyult.

Következtetés: Eredményeink arra utalnak, hogy a tolperizon glutamát-felszabadulást gátló hatásában a feszültségfüggő nátriumcsatornák gátlása játszik kiemelkedő szerepet, a kalciumcsatorna blokkoló hatás csak a terápiás szintet meghaladó koncentrációk esetén válik jelentőssé. A vegyület $\alpha 2$ -agonista hatással nem rendelkezik.

Korábbi publikáció:

Lakatos, P. P. et al., International Journal of Molecular Sciences, 2022. 23(17)

Témavezetők: Dr. Lakatos Péter szakgyógyszerész rezidens Gyógyszerhatástani Intézet;

Dr. Tábi Tamás egyetemi docens Gyógyszerhatástani Intézet

A tolperizon hatása a glutamát transzmisszióra neuropátiás patkány modellen

Lincmajer Zoltán Patrik SE GYTK IV.;

Lóska Dóra SE GYTK IV.

Bevezetés: A neuropátiás fájdalom kezelése jelentős egészségügyi kihívás. A klinikumban használt gyógyszerek kedvezőtlen tulajdonságai miatt szükséges új hatóanyagok bevonása a terápiába. Neuropátia esetén az érzőidegek károsodása centrális szenzitizációt eredményez, amely nem káros ingerekre kialakuló fájdalomként, allodíniaként jelentkezik. A centrális hatású izomrelaxánsként használt tolperizonról kutatócsoportunk korábban kimutatta, hogy képes csökkenteni az allodíniát állatkísérletben.

Célkitűzés: Célunk volt feltárni a tolperizon anti-allodíniás hatásának mechanizmusát.

Módszer: Wistar patkányok nervus ischiaticusának műtéti lekötésével idéztünk elő neuropátiát, negatív kontrollként ál-műtött állatokat használtunk. A patkányok cerebrospinalis folyadékában (CSF) meghatároztuk a glutamát koncentrációt és vizsgáltuk a tolperizon, valamint a pozitív kontrollként alkalmazott pregabalin kezelés hatását. Patkány agyi szinaptoszómát használtuk a tolperizon glutamát-felszabadulásra gyakorolt hatásának in vitro vizsgálatára. A glutamát koncentrációt az intézetünkben korábban kidolgozott kapilláris elektroforézis-lézer indukálta fluoreszcencia detektálás módszerrel határoztuk meg.

Eredmény: Az experimentálisan kiváltott idegkárosodás a CSF glutamát szintjének szignifikáns, 64%-os emelkedéshez vezet, mely megnövekedett glutamát transzmisszióra utal.

Egyszeri, orálisan adott tolperizon valamennyi vizsgált dózisa (25-100 mg/kg) normalizálta a CSF glutamát szintjét. Hasonló hatást fejtett ki a neuropátiás fájdalom elsővonalbeli gyógyszere, a pregabalin is.

In vitro kísérleteinkben a tolperizon 40 μM -os koncentrációban szignifikánsan, 56%-kal gátolta a glutamát-felszabadulást patkány agyi szinaptoszómákon. A pregabalin bár a CSF glutamát szintjét csökkentette, de in vitro nem gátolta a glutamát-felszabadulást, vagyis hatását más mechanizmuson keresztül fejti ki.

Következtetés: A tolperizon anti-allodíniás hatásának hátterében feltehetően a fokozott glutamáterg transzmisszió normalizálása állhat, melyet a tolperizon a szinaptikus glutamát-felszabadulás gátlásával vált ki eltérően a pregabalinól.

Korábbi publikáció:

Lakatos, P. P. et al., International Journal of Molecular Sciences, 2022 23(17)

Témavezetők: Dr. Lakatos Péter szakgyógyszerész rezidens Gyógyszerhatástani Intézet;

Dr. Tábi Tamás egyetemi docens Gyógyszerhatástani Intézet