



ÖSSZEFOGLALÓ

126/2/2017/TT

Hunyady László, az MTA rendes tagja

Hormonreceptorok működésének új mechanizmusai: elmélet és klinikum együttműködése napjainkban

A G-fehérjéhez kapcsolt receptorok alkotják a receptor fehérjék legnagyobb családját. E receptorok alapvető élettani szerepet játszanak a hormonok, neurotranszmitterek és neuropeptidok hatásának közvetítésében; valamint a külső környezetből érkező jelek (pl. fény, íz- és szagingerek) érzékelésében. A szervezet szabályozó működéseiben betöltött központi szerepük, valamint kötőhelyük specificitása miatt a G-fehérjéhez kapcsolt receptorok kiváló gyógyszer-célpontok, a jelenleg forgalomban lévő gyógyszerek kb. fele e receptorok működését, illetve jelátvitelét befolyásolja. A G-fehérjéhez kapcsolt receptorok nagy családjába tartozik az angiotenzin II AT₁-es receptora, mely fontos terápiás célpont a vérnyomás, illetve só-vízháztartás szabályozásában betöltött alapvető élettani jelentősége miatt. Konfokális mikroszkópos vizsgálatokkal és rezonancia energiáttranszferen alapuló módszerekkel is kimutatható, hogy az AT₁ receptor aktiválódását követően β -arresztin fehérjékkel lép kapcsolatba. Mutációt tartalmazó AT₁ receptorok vizsgálata során sikerült először leírni, hogy a β -arresztin fehérjék által közvetített biológiai válasz a G-fehérje aktiválásától függetlenül jön létre. A G-fehérje által közvetített, illetve a G-fehérjétől független válaszokat szelektíven aktiválják, illetve gátolják a jelátvitel szelektív („bias”) agonisták. Mivel más G-fehérjéhez kapcsolt receptorok is képesek ilyen mechanizmussal biológiai választ létrehozni, ez a mechanizmus új dimenzióját jelenti a receptor ligandok szelektivitásának, és lehetőséget teremt a receptor egyes válaszreakcióit szelektíven aktiváló, illetve gátló ligandok létrehozására.

Az AT₁ receptor jelátviteli folyamata során keletkező egyik hírvivő a diacilglicerín, melyből egy lépésben keletkezik a szervezetben található egyik legfontosabb endokannabinoid molekula, a 2-arachidonil-glicerín (2-AG). Az angiotenzin II hatására felszabaduló 2-AG funkcionális jelentőségét mutatja, hogy a kannabinoid receptorok farmakológiai vagy genetikai módszerekkel történő gátlása fokozza az angiotenzin II hatására kialakuló vazokonstriktiót érfal simaizom sejtekben. Az endokannabinoidoknak az angiotenzin II hatásában kifejtett szerepét az is alátámasztja, hogy a centrálisan adott angiotenzin II vérnyomás-emelő, illetve gyomornyálkahártya védő hatása nem jön létre a CB₁ kannabinoid receptorok gátlása esetén.

A V₂ vazopresszin receptor szintén a G-fehérjéhez kapcsolt receptorok nagy családjába tartozik. A V₂ receptor funkcióvesztő mutációja esetén a vese nem képes a vizelet összetételét koncentrálni, és nagymennyiségű, híg vizelet ürül (nephrogen diabetes insipidus). Ritka betegségként előfordul olyan állapot is, hogy a V₂ receptor mutációja miatt vazopresszin hiányában is aktív (konstitutívan aktív), ami nefrogén kóros antidiurézis szindrómát (nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis - NSIAD) eredményez. A betegséget okozó mutációt tartalmazó vazopresszin receptorok sejtes rendszerekben történő vizsgálata kiinduló pontja lehet a receptor működését javító beavatkozások kidolgozásának. Erre példa, hogy a sejtes rendszerben sikerült olyan vazopresszin analógot azonosítani, ami a terápiában forgalomban lévő dezmozopresszinnel ellentétben képes az egyik vizsgált mutáns receptort aktiválni, és a dezmozopresszinhez hasonlóan nem okoz V₁ receptor aktiválást és vérnyomás-emelkedést.

A bemutatott eredmények azt igazolják, hogy a felfedező kutatások új terápiás lehetőségek felismeréséhez vezethetnek, és alátámasztják a klinikák és az elméleti intézetek együttműködésének fontosságát.