

Ioncsatornák mint célpontok a molekuláris medicinában

A cisztás fibrózis – a sejtbiológiától a gyógyításig

Az elmúlt három évtized széles körű alap- és alkalmazott kutatása azonosította a cisztás fibrózis (CF), az egyik leggyakoribb örökletes betegség, molekuláris eredetét, és lehetővé tette a nagyhatású Trikafta kombinációs gyógyszer kifejlesztését, amely helyreállítja a cisztás fibrózis fehérje (CFTR) klorid csatorna működését. Az előadás áttekintést ad azokról a kísérleti eredményeinkről, amelyek rávilágítottak a CFTR csatorna leggyakoribb sejtbiológiai, biokémiai és strukturális zavaraira, és ezzel elősegítették olyan kismolekulák azonosítását, amelyek képesek a deformált CFTR molekulák térbeli szerkezetét kijavítani a tüdő sejtekben és a CF betegekben. Eredményeink hozzájárultak más csatornabetegségek és a sejtfelszíni fehérjék homeosztázisának feltérképezéséhez is.

A CFTR csatorna élettani szabályozása, a cisztikus fibrózis új terápiás célpontjai

A cisztikus fibrózis (CF) betegség hátterében a CFTR anioncsatorna mutációk okozta működészavarai állnak. A tüneti kezelés mellett az elmúlt évtizedben olyan hatékony gyógyszerek kerültek forgalomba, amelyek a mutáns CFTR fehérjéhez kötődve elősegítik annak sejtfelszínre jutását („korrektorok”), illetve működését („potenciátorok”), jelentősen enyhítve a betegség tüneteit. A CFTR csatorna a sejtekben szoros élettani szabályozás alatt áll, a potenciátor vegyületek is csak az endogén aktivációs folyamattal együttműködve hatásosak. Az előadás a CFTR csatorna élettani szabályozási folyamatának molekuláris mechanizmusait mutatja be, amelyek jobb megismerése új gyógyszer-célpontokat azonosíthat a CF terápiájához.

A TRPM3 csatorna szerepe a fájdalomérzékelésben és viszketésben

A Tranziens Receptor Potenciál Melastatin 3 (TRPM3) egy multifunkcionális hőérzékeny ioncsatorna. A TRPM3 expresszálódik perifériás érzőidegsejtekben, ahol szerepet játszik a fájdalom és hőérzékelésben. Sejtfelszíni receptorok, amelyek Gi-fehérjéken keresztül hatnak, például ópium-receptorok, gátolják a TRPM3 csatorna aktivitását, de ezen gátlás fiziológias vagy patofiziológias jelentősége nem ismert. A gátlás molekuláris mechanizmusa a G-fehérje $\beta\gamma$ alegységének direkt kötődése a csatornához. Strukturális adatok alapján kifejlesztettünk egy egérmodellt, amelyben a TRPM3 G $\beta\gamma$ kötőhelye hiányzik, így a receptor aktiválódás nem gátolja a csatornát. Kísérleteinkben a TRPM3 receptor mediált gátlásának szerepét vizsgáltuk az ópiumok fájdalomcsillapító hatásában és az ópium indukált viszketésben.

Az immunológiai szinapszis ioncsatornái

Az immunológiai szinapszis (IS) az antigén prezentáló sejt és a T-sejt között kialakuló, a T-sejtek aktiválódását precízen szabályozó dinamikus jelátviteli platform. Kimutattuk, hogy a T-sejtek membránjában található Kv1.3 K^+ ioncsatornák az IS-be rendeződnek, ami jelentősen módosítja a T-sejtek aktivációja során a membránpotenciál és Ca^{2+} jelátvitel jellemzőit.

Emiatt egyes autoimmun betegségekben (pl. szklerózis multiplex) jelentős terápiás potenciállal rendelkeznek azok a molekulák, melyek az effektor memória T-sejtekben a Kv1.3 csatornát gátolják. Laboratóriumunkban számos, nagy affinitású és szelektivitású Kv1.3 gátlószert azonosítottunk skorpiók méreganyagaiból, illetve e természetes minták alapján jobb tulajdonságokkal rendelkező molekulákat terveztük.

A K_2P ioncsatornák molekuláris komplexitásának kapcsolata a migrén kialakulásával

A migrén jellemzően rohamokban jelentkező, féloldali, lüktető fejfájás, amely az emberiség mintegy 15%-át érinti évente legalább egyszer. Sokaknál rendszeresen előfordul, ezzel jelentős emberi szenvedést és gazdasági kárt okozva. A migrén heterogén betegségcsoport, amelynek patomechanizmusát több elmélet próbálja magyarázni. Mindazonáltal a fájdalomérzésért felelős trigeminális primer szenzoros neuronok kóros aktivációja bizonyítottan szerepet játszik a folyamatban. Ezekben a neuronokban a nyugalmi membránpotenciál és ingerlékenység jelentős meghatározói a „két pórusdoménal rendelkező” (K_2P) háttér K^+ -csatornák, elsősorban a TREK-1, TREK-2 és TREK3. Az előadásban betekintést kaphatunk abba, hogy a K_2P -csatornák működése milyen összetett módon akadályozza a migrén kialakulását.

Transzmembrán ioncsatorna-modulátorok a szívritmuszavarok terápiájában

Annak dacára, hogy az elmúlt fél évszázadban alapvetően bővültek szív-elektrofiziológiai ismereteink és megértésünk a szívritmuszavarok mechanizmusait illetően, áttörő terápiás eredmények a szívritmuszavarok gyógyszeres kezelésében nem születtek. A szívritmuszavarok kezelésében továbbra is leghatásosabb gyógyszereink a béta-receptor-gátlók, az amiodaron, propafenon, mexiletin, sotalol, illetve a verapamil, amelyek már több mint ötven éve kerültek kifejlesztésre. Az azóta eltelt több mint fél évszázad gyógyszerfejlesztési kudarcai és a celluláris szív-elektrofiziológiai ismereteinkben bekövetkezett hatalmas fejlődés azonban a jelen előadásban is felvázolt új utakat kínálhatnak és egyben kihívásokat jelentenek olyan új ioncsatorna-modulátorok gyógyszerre

fejlesztésében, amelyek az eddigieknél sikeresebbek lehetnek a szívritmuszavarok kezelésében.

