

## AZ A<sub>1</sub> ADENOZIN RECEPTOR ANTAGONISTA FSCPX FELTÉTELEZETT EKTONUKLEOTIDÁZ INHIBITOR HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA

Óvári Ignác<sup>1</sup>, Erdei Tamás<sup>1</sup>, Szekeres Réka<sup>1</sup>, Takács Barbara<sup>1</sup>, Szilágyi Anna<sup>1</sup>, Viczján Gábor<sup>1</sup>, Zsuga Judit<sup>2</sup>, Juhász Béla<sup>1</sup>, Szilvássy Zoltán<sup>1</sup>, Gesztelyi Rudolf<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Debreceni Egyetem, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Debrecen

<sup>2</sup> Debreceni Egyetem, Egészségügyi Menedzsment és Minőségirányítási Tanszék, Debrecen

Korábbi vizsgálataink során felvetettük, hogy a szelektív, irreverzibilis A<sub>1</sub> adenzin receptor antagonistának tartott FSCPX gátolja az extracelluláris adenzin képződést is, mivel csökkentette az NBTI (adenzín transzport gátló) által okozott interstitialis adenzin felhalmozódást. Ennek legvalószínűbb mechanizmusa az, hogy az FSCPX irreverzibilis ektonukleotidáz inhibitor hatással is rendelkezik. Jelen munkánk célja e felvetés további vizsgálata volt.

CPA (A<sub>1</sub> adenzin receptor agonista) illetve adenzin E/c görbékét vettünk fel izolált, ingerelt tengerimalac bal pitvaron natív állapotban, továbbá NBTI, PSB-12379 (CD73 gátló), illetve mindkettő jelenlétében (a kontrakciós erőt mérve).

Az NBTI csökkentette mind a CPA, mind az adenzin E/c görbájén a maximális hatást (E<sub>max</sub>), míg előbbit jobbra, utóbbit balra tolt. A PSB-12379 önmagában nem befolyásolta sem a CPA-ra, sem az adenzinra adott választ, NBTI-vel együtt adva ugyanakkor mérsékelte az NBTI E<sub>max</sub>-csökkentő hatását mindkét agonista E/c görbéjére, miközben mindkettőt balra tolt (az adenzinét csak jelzetten) a csak NBTI jelenlétében felvett E/c görbékhez képest.

Korábbi eredményeink szerint az FSCPX jobbra tolt az A<sub>1</sub> adenzin receptor agonisták E/c görbáját, ami jól interpretálható egy A<sub>1</sub> adenzin receptor antagonistá nagy receptor rezerv melletti hatásaként. Emellett azonban az FSCPX gátolta az NBTI E<sub>max</sub>-csökkentő hatását is, míg az E/c görbékét balra tolt (a csak NBTI-kezelt E/c görbékhez képest). Ez utóbbi hatások nem magyarázhatóak az A<sub>1</sub> adenzin receptor antagonizálásával, de megegyeznek azokkal a hatásokkal, amelyeket a CD73 gátló PSB-12379 fejtett ki a CPA és az adenzin E/c görbéjére. Ez megerősíti korábbi feltételezésünket, miszerint az FSCPX az interstitialis adenzin termelés akadályozásával, tehát valószínűleg egy ektonukleotidáz gátlásával fejt ki azon hatásait, amelyek nem magyarázhatóak az A<sub>1</sub> adenzin receptor blokkolásával.

Témátámogatás: EFOP-3.6.2-16-2017-00009, TKP2020-NKA-04 (2020-4.1.1-TKP2020)

FSCPX: 8-cyclopentyl-N<sup>3</sup>-[3-(4-(fluorosulfonyl)benzoyloxy)propyl]-N<sup>1</sup>-propylxanthine; CPA: N<sup>6</sup>-cyclopentyladenosine; NBTI: S-(2-hydroxy-5-nitrobenzyl)-6-thioinosine; PSB-12379: disodium N<sup>6</sup>-benzyl- $\alpha,\beta$ -methyleneadenosine-5'-diphosphate; CD73: ekto-5'-nukleotidáz, E/c: koncentráció-hatás