

AZ FSCPX (IGAZOLT A₁ ADENOZIN RECEPTOR ANTAGONISTA ÉS FELTÉTELEZETT EKTONUKLEOTIDÁZ INHIBITOR) HATÁSÁNAK KINETIKAI MEGHATÁROZOTTSÁGA

Viczján Gábor¹, Erdei Tamás¹, Lampé Nóra¹, Óvári Ignác¹, Zsuga Judit², Pórszász Róbert¹, Juhász Béla¹, Szilvássy Zoltán¹, Gesztelyi Rudolf¹

¹ Debreceni Egyetem, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Debrecen;

² Debreceni Egyetem, Egészségügyi Menedzsment és Minőségirányítási Tanszék, Debrecen

Korábbi vizsgálataink során felvetettük, hogy az A₁ adenosin receptor irreverzibilis antagonistájának tartott FSCPX egyben az interstitialis adenosin termelés gátlója is, feltehetően egy ektonukleotidáz (CD39 vagy CD73) irreverzibilis gátlása révén. Jelen munkánk célja e felvetés igazolása vagy elvetése volt.

Meghatároztuk az FSCPX gátló hatását szolubilis CD39-re és CD73-ra (malachit-zöld módszerrel), továbbá CPA (A₁ adenosin receptor agonista) E/c görbéket vettünk fel DMSO-val (oldószerkontroll) vagy FSCPX-szel előkezelt izolált, ingerelt patkány és tengerimalac bal pitvarokon (a kontrakciós erőt mérve). Az FSCPX-előkezelést három, ugyanakkora szervkádbeli FSCPX koncentráció elérését lehetővé tevő protokoll szerint végeztük, melyek abban különböztek, hogy ugyanazt az FSCPX dózist hányszor adtuk be: egyszer, kétszer vagy ötször (egyszeri, kétszeri vagy ötszöri kimosás mellett).

In vitro eredményeink szerint az FSCPX nem gátolta a CD39 és a CD73 szolubilis formáit.

Ex vivo vizsgálatunk során az FSCPX A₁ adenosin receptoron kifejtett irreverzibilis gátló hatása egyszeri beadás esetén volt a leggyengébb, míg öt beadás mellett a legerősebb (patkányon a két és az öt beadás egyenlő erősségű gátlást eredményezett).

In vitro eredményeink ellentétben állnak a korábbi *ex vivo* adatokon nyugvó feltételezésünkkel, miszerint az FSCPX ektonukleotidáz gátló is. *Ex vivo* eredményeink ugyanakkor arra utalnak, hogy az FSCPX azon része felelős az A₁ adenosin receptor antagonizmusért, amelyik röviddel a beadás után belép a sejtmembránba (mint hidrofób kompartmentbe), míg a vizes kompartmentben maradó FSCPX hamarosan inaktiválódik. Ebből következően *in vitro* eredményünk nem zárja ki, hogy az FSCPX *ex vivo*, ahol a CD39 és a CD73 jelentős része membránhoz kötött formában van jelen, képes gátolni e két enzim valamelyikét és ily módon csökkenteni az interstitialis adenosin termelést.

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

FSCPX: 8-cyclopentyl-N³-[3-(4-(fluorosulfonyl)benzoxyloxy)propyl]-N¹-propylxanthine;
DMSO: dimethyl sulfoxide; CPA: N⁶-cyclopentyladenosine; E/c: koncentráció-hatás; CD39: ekto-apiráz; CD73: ekto-5'-nukleotidáz