

VÉR-AGY GÁT TRANSZPORTEREK ÉS GYÓGYSZERBEJUTTATÁS A KÖZPONTI IDEGRENDSZERBE

Veszélka Szilvia¹, Walter Fruzsina¹, Tóth András², Rákhely Gábor², Deli Mária¹

¹ MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Biofizikai Intézet, Szeged

² Szegedi Tudományegyetem, TTIK, Biotechnológiai Tanszék

A vér-agy gát anatómiai alapját képező agyi endotélsejtek genomjának 11 %-át transzporterek génjei teszik ki, ami jól jelzi a szállítófehérjék fontosságát. Az agyi hajszálerekben az Slc (solute carrier) szállítófehérje család látja el a központi idegrendszert tápanyagokkal, vitaminokkal, nyomelemekkel, metabolikus prekursorokkal. Ezek a karrierek főképpen az agyba irányuló transzportban vesznek részt, míg a vér-agy gát efflux transzporterei a neurotranszmitterek és metabolitok szintjét szabályozzák az agyban, valamint megakadályozzák a potenciálisan toxikus anyagok, xenobiotikumok bejutását a vérből az agyba. Az efflux transzportereknek köszönhető a legtöbb központi idegrendszeri gyógyszerjelölt molekula alacsony átjutása is a vér-agy gáton. A probléma megoldására jelentős erővel folynak olyan kutatások, amelyek a hatóanyagokat a vér-agy gát szállítófehérjéinek segítségével juttatják be a központi idegrendszerbe.

Megvizsgáltuk a gyógyszerek transzportja és célzott bevitele szempontjából kulcsfontosságú Slc és efflux pumpa fehérjecsaládok génexpressziós mintázatát izolált patkány agyi mikroerekben. A glükóz transzporterek közül a Glut-1 expressziós mRNS szintje volt a legmagasabb, de a Glut-3 és -5 is kifejeződött. A minden vizsgált aminosav transzporter esetében magas génexpressziós szintet mértünk, a legmagasabb a gyógyszerek bejutásában is szerepet játszó Lat-1, valamint a Cat-1 és SN-1 szintje volt. A peptid transzporterek esetében a Pht-2 szintje szignifikánsan magasnak bizonyult, míg a Pept-1, -2 génexpressziója nem volt mérhető. A kreatint (Crt), taurint (Taut) és C-vitamint (Asct-1) szállító fehérjék is expresszázódtak agyi mikroerekben. Az efflux pumpák esetében az ABC transzporter P-glikoprotein (Abcb1), a mellrák rezisztencia fehérje (BCRP, Abcg2), és a multidrog rezisztencia proteinek közül az Mrp-1, 4, 5 mRNS szintje volt a legmagasabb, míg az Mrp-2 nem volt mérhető. A legtöbb vizsgált vér-agy gát transzporter mRNS expressziójára jó egyezést kaptunk izolált agyi mikroerek és a vér-agy gát természetes modellje között.

Mivel az Slc transzporterek jelentős mértékben és egyedi mintázatban expresszázódnak a vér-agy gáton, Slc transzportfehérjék ligandjainak kombinációjával ellátott nanorészecskék felvételét teszteltük agyi endotélsejteken, és megállapítottuk, hogy a nanorészecskék felszínére kötött ligandok szignifikánsan magasabb bejutást eredményeznek, mint a jelöletlen partikulumok.

Az előadásban ismertetett kutatásokat az OTKA PD105622 pályázat, valamint az MTA Bolyai János Kutatási Ösztöndíj támogatta.