

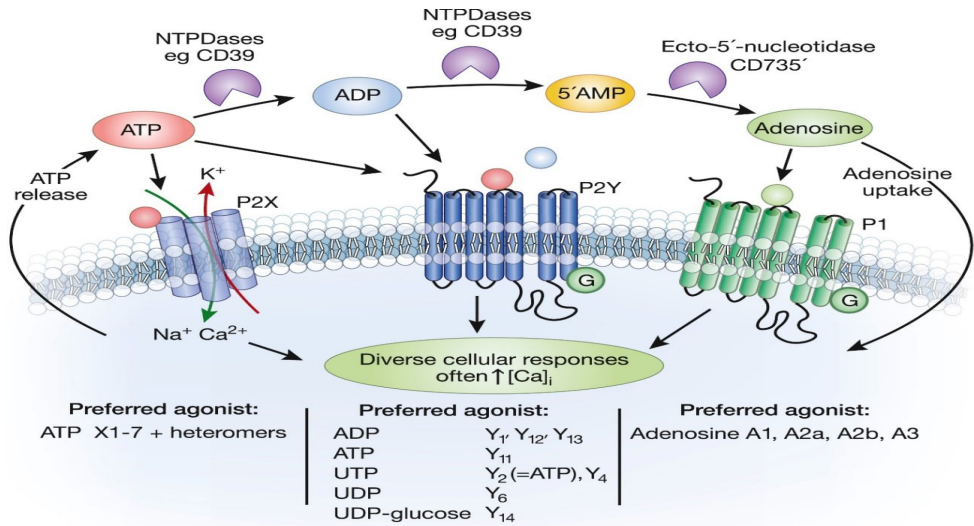
گیرنده‌های پورینرژیک: اهداف دارویی آینده

دکتر عباس شیخ‌الاسلام‌زاده

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۱۹۹۰ میلادی، آنزیم‌های دخیل در تجزیه ATP خارج سلولی شناخته شدند و به این ترتیب نقش تازه‌ای برای ATP مشخص شد. به‌طور کلی، گیرنده‌های پورینرژیک به دو زیر گروه P_1 و P_2 تقسیم می‌شوند. لیگاند گیرنده P_1 ، آدنوزین و لیگاند گیرنده P_2 ، ATP است (شکل ۱). این گیرنده‌ها در همه بافت‌ها وجود دارند و بافتی را نمی‌توان پیدا کرد که حداقل یک گیرنده از زیر گروه گیرنده‌های خانواده پورینرژیک در آن یافت نشود.

اثرات ترکیبات آدنین برای اولین بار توسط Drary و Szent-Gyorgyi در سال ۱۹۲۹ توصیف شدند. سال‌ها بعد، ATP (آدنوزین تری فسفات) به‌عنوان فرستنده مسؤؤل انتقال غیرآدرنرژیک و غیرکولینرژیک در روده و مثانه پیشنهاد گردید و اصطلاح پورینرژیک توسط Burnstock در سال ۱۹۷۲ مورد استفاده قرار گرفت، در حالی که ATP قبلاً به دلیل نقش درون سلولی آن در بسیاری از فرآیندهای بیوشیمیایی شناخته شده بود. در اواسط دهه



شکل ۱- انواع گیرنده‌های پورینرژیک

نسبت عرضه به تقاضای اکسیژن، تهویه سلولی برای محافظت از آسیب ایسکمی، تحریک پاسخ ضدالتهابی و افزایش رگ‌زایی. از سوی دیگر گیرنده‌های P₁ (که همان گیرنده‌های آدنوزین هستند) در عملکردهای ایمنی، پاسخ‌های التهابی، ضربان قلب، جریان خون کلیوی، لیپولیز، تنظیم خواب، پاسخ‌های ضددرد، رگ‌زایی، بیماری سلول‌های داسی شکل و همچنین اختلالات نورودژنراتیو نقش دارند. تحقیقات فارماکولوژی و شیمی دارویی گیرنده‌های آدنوزین را اهداف بالقوه‌ای برای مداخلات دارویی پیشنهاد کرده‌اند. چالش اصلی در مورد این گیرنده‌ها، طیف وسیع مسیره‌های سیگنالینگ سلولی است که احتمال بروز عوارض جانبی را افزایش می‌دهد. با

گیرنده‌های پورینرژیک P₁

لیگاند این گیرنده، آدنوزین است، به همین دلیل به این گیرنده‌ها، گیرنده‌های آدنوزین نیز گفته می‌شود. این گیرنده از نوع گیرنده‌های وابسته به G پروتئین بوده و به چهار زیر گروه تقسیم می‌شوند که عبارتند از: گیرنده‌های A₁, A_{2A}, A_{2B} و A₃. تحریک گیرنده‌های A₁ و A₃ سبب افزایش غلظت کلسیم درون سلولی می‌شود و تحریک گیرنده‌های A_{2A} و A_{2B} سبب افزایش cAMP می‌گردد.

آدنوزین در شرایط متابولیک نامطلوب مانند هیپوکسی بافتی، ایسکمی، التهاب و غیره به شدت افزایش می‌یابد. آدنوزین خارج سلولی عملکردهای محافظ سلولی را با چهار مکانیسم نشان می‌دهد که عبارتند از: افزایش

P_2X گیرنده‌های کانال یونی هستند و شامل P_2X_7 تا P_2X_1 عبارتند از: P_2X_1 زیرگروه است که عبارتند از: P_2X_7 تا P_2X_1 پروتئین هستند و عبارتند از: $P_2Y_{1,2,4,6,11-14}$. بقیه گیرنده‌های P_2Y فاقد پاسخ عملکردی هستند و یا مانند گیرنده P_2Y_4 و P_2Y_6 به اوراسیل حساس هستند.

لیگاند اصلی این گیرنده‌ها ATP است. آزادسازی ATP و فعال شدن گیرنده‌های پورینریژیک متعاقب آن نقش حیاتی در پستانداران دارد. ATP/ADP به‌عنوان پیام‌رسان دارای نقش کلیدی در عملکرد بافتی است، از آن جمله: انتقال عصبی سریع، عملکرد ریوی، درد، عملکرد بینایی و شنوایی، آپوپتوز، عملکرد سلول‌های آستروگلیال، استخوان و غضروف، تشکیل متاستاز، تجمع پلاکتی و به‌طور کلی، هموستاز. خصوصیات فارماکولوژی گیرنده‌های P_2 عموماً براساس میزان پاسخ به آگونیست آن‌ها (همان ATP) تعیین می‌گردد، زیرا آنتاگونیست‌های گیرنده P_2 در دسترس، ضعیف هستند و کم‌تر انتخابی عمل می‌کنند.

گیرنده‌های P_2X

گیرنده‌های P_2X پستانداران کانال‌های هموتری‌مر یا هتروتری‌مر هستند که سه محل اتصال برای ATP دارند. مطالعات نشان می‌دهد که گیرنده‌های P_2X در بافت‌های مهره‌داران به وفور بیان می‌شوند. در این میان، گیرنده‌های P_2X_2 ، P_2X_4 و P_2X_6 در سیستم عصبی مرکزی و گیرنده‌های P_2X_4

این حال، تحقیقات برای یافتن آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های گیرنده‌های آدنوزین به شکل گسترده‌ای در حال انجام است و داروهای جدیدی از دهه گذشته تحت آزمایشات بالینی قرار گرفته است.

آدنوزین در درمان تکیکاردی فوق بطنی حمله‌ای و سندروم ولف-پارکینسون-وایت استفاده می‌شود. این ترکیب که حالا می‌توانیم آن را یک دارو بنامیم، به‌عنوان یک عامل تشخیصی برای ارزیابی عملکرد عروق کرونر مورد استفاده قرار می‌گیرد. آدنوزین آگونیست فیزیولوژیک گیرنده‌های P_1 است. بسیاری از مولکول‌های جدید که گیرنده‌های P_1 را مورد هدف قرار می‌دهند، ثبت اختراع شده‌اند و حدود ۲۰ مولکول وارد آزمایشات بالینی گردیده است. از این میان، سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA)، آدنوزین و رگادنوزون را جهت مصرف بالینی تأیید کرده است. آگونیست و آنتاگونیست‌های گیرنده‌های P_1 (گیرنده‌های آدنوزین) در جدول (۱) بیان شده است.

آدنوزین سر دسته آگونیست‌های گیرنده P_1 محسوب می‌شود و برای درمان PSVT (تکیکاردی حمله‌ای باز چرخشی فوق بطنی) و تشخیص سندروم ولف-پارکینسون-وایت تأیید FDA دارد.

گیرنده‌های پورینریژیک P_2

این گیرنده‌ها به دو زیر گروه اصلی تقسیم می‌شوند که عبارتند از: گیرنده‌های P_2X و گیرنده‌های P_2Y .

جدول ۱- آگونیسست و آنتاگونیسست‌های گیرنده‌های پورینرژیک P₁ (گیرنده‌های آدنوزین)

گیرنده هدف	نام مولکول	اثر گیرنده	مطالعات بالینی (Clinical trial)
A ₁ , A ₂ A, A ₂ B, A ₃	آدنوزین	آگونیسست	جلوگیری از میونکروز پس از استنت‌گذاری عروق کرونر
A ₁ , A ₂ A, A ₂ B, A ₃	کافئین	آگونیسست	جهت کاهش تظاهرات حرکتی و خواب‌آلودگی طی روز در پارکینسون، تأثیر بر عملکرد اندوتلیال برونش در افراد سالم و بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی ایسکمیک
A ₁	کاپادنوزین Capadenason	آگونیسست	فاز II تحقیقات جهت بررسی کارایی و ایمنی در بیماران مبتلا به آنژین مزمن پایدار
A ₁	Neladenason bialanate	آگونیسست	کارآزمایی بالینی در نارسایی قلبی و درد نوروپاتی محیطی
A ₁	Tecadenoson	آگونیسست	در حال کارآزمایی بالینی برای درمان فیبریلاسیون دهلیزی
A ₁	Trabodenoson	آگونیسست	فاز III کارآزمایی بالینی جهت گلوکوم با زاویه باز اولیه
A ₁	Rolafylline	آنتاگونیسست	کارآزمایی بالینی در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی و کلیوی (مصرف وریدی)
A ₁	Tonapofylline	آنتاگونیسست	کارآزمایی بالینی در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی و کلیوی (مصرف خوراکی)
A ₁	Derenofylline	آنتاگونیسست	کارآزمایی بالینی در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی
A ₂ A	Regadenoson	آگونیسست	تأیید FDA جهت درمان بیماران مبتلا به سلول داسی شکل
A ₂ A	Binodenoson	آگونیسست	کارآزمایی بالینی جهت کارایی و ایمنی در ایسکمی قلبی
A ₂ A	sonedenoson	آگونیسست	کارآزمایی بالینی جهت درمان زخم پای دیابتی
A ₂ A	preladenant	آنتاگونیسست	کارآزمایی بالینی در پارکینسون
A ₂ A	Istradefylline	آنتاگونیسست	کارآزمایی بالینی در پارکینسون و سندرم پای بیقرار
A ₂ A	Tozadenant	آنتاگونیسست	کارآزمایی بالینی به‌عنوان درمان کمکی در پارکینسون
A ₂ B	-	آگونیسست	-
A ₂ B	PBF-1129	آنتاگونیسست	فاز I کارآزمایی بالینی در سرطان ریه سلول غیر کوچک
A ₃	piclidenoson	آگونیسست	کارآزمایی بالینی در بیماران مبتلا به پسوریازیس، آرتریت روماتوئید، خشکی چشم، فشار داخل چشم بالا
A ₃	Namodenosin	آگونیسست	فاز II کارآزمایی بالینی در بیماران مبتلا به سرطان کبد
A ₃	PBF-677	آنتاگونیسست	مطالعات ابتدایی در انسان

درگیر در چشایی، بارورسپتورها و مسیره‌های درد بیشتر بیان می‌شوند. ناک اوت (knock

و P₂X₇ در بافت غدد و سلول‌های ایمنی و گیرنده‌های P₂X₃ در نورون‌های حسی

OUT) گیرنده‌های P_2 سبب کاهش باروری در مردان، کاهش تجمع پلاکتی، کاهش درد و هیپورفلکسی مثانه می‌شود.

گیرنده‌های P_2Y

این گیرنده‌ها از نوع گیرنده‌های وابسته به G پروتئین غشایی هستند که واکنش سلول‌های سالم به نوکلئوتیدهای خارج سلولی را واسطه‌گری می‌کنند. با اتصال نوکلئوتیدهای خارج سلولی به این گیرنده‌ها، گیرنده به G پروتئین متصل شده و در نهایت، یک پیام‌رسان ثانویه فعال می‌شود.

گیرنده‌های P_2Y به وفور در آستروسیت‌ها و میکروگلیاها و به مقدار کم‌تر در نورون‌ها و الیگودندروسیت‌ها و عروق مغزی یافت می‌شوند. دخالت سیگنال‌های پورینرژیک در صرع، بیماری‌های عصبی-روانی و اختلالات خلقی گزارش شده است. وجود گیرنده‌های P_2Y تقریباً در همه بافت‌های انسان سبب گردیده که این گیرنده‌ها یک هدف

بیولوژیک در توسعه دارویی محسوب شوند. عوامل پورینرژیک جهت درمان اختلالات دستگاه ادراری، التهاب، سرطان، عضلات اسکلتی، روده، استخوان، سیستم قلبی-عروقی، کلیه و سیستم تولید مثل در حال بررسی هستند. آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های انتخابی گیرنده‌های پورینرژیک، پتانسیل درمانی برای ترومبوز، تصلب شرایین، پوکی استخوان، کولیت و بی‌اختیاری ادرار در حال توسعه هستند. آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های گیرنده‌های P_2Y در جدول (۲) آورده شده‌اند. باید به یاد داشت که آگونیست طبیعی گیرنده‌های P_2Y ، ATP/ADP است و به‌طور کلی، کشف کاربردهای پزشکی آگونیست‌ها یا آنتاگونیست‌های گیرنده P_2Y به دلیل ناپایداری منونوکلئوتیدها همواره چالش برانگیز است.

در پایان، لازم است از فردی که سبب شناسایی گیرنده‌های پورینرژیک گردید و حدود ۵۰ سال روی این گیرنده‌ها کار کرد و پر استنادترین فارماکولوژیست در اوایل

جدول ۲- آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های گیرنده‌های P_2Y

گیرنده	توزیع بافتی	آگونیست/ آنتاگونیست
P_2Y_1	پلاکت، قلب، عضلات اسکلتی، مغز، روده‌ها	۲- متیل تیو (2-Methyltio-ADP) ADP
		MRS2365
		MRS2500
		MRS2950
		BPTU

جدول ۲- آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های گیرنده‌های P_2Y (ادامه)

گیرنده	توزیع بافتی	آگونیست/آنتاگونیست
P_2Y_2	غدد درون‌ریز، سیستم ایمنی، عضلات اسکلتی، قلب، ریه، روده و دستگاه تناسلی	Z.thio-ATP
		PBS-1114
		AR-C118925
P_2Y_4	معز، روده، ریه، قلب، پروستات، بافت چربی و جفت	MRS4062
		PBS-16133
		PBS-1699
P_2Y_6	ریه، قلب، طحال، جفت و کلیه	PBS-0474
		MRS2693
		INS48823
		MRS2578
P_2Y_{11}	طحال، روده، ایمونوسیت‌ها	ATP γ S
		SP- α -Borano-ATP
		NF ₃₄₀
P_4Y_{12}	پلاکت‌ها، معز، ایمونوسیت‌ها	تیکلوپیدین
		کلوپیدوگرویل
		پراسوگرل (prasugrel)
		کانگرلور (cangrelor)
		تیکاگرلور (Ticagrelor)
		AZO1283
P_4Y_{13}	طحال، معز، سلول‌های میلوپیدی	آنتاگونیست
P_4Y_{14}	معز، غدد درون‌ریز، سیستم ایمنی، ریه، روده، پانکراس، کلیه، عضلات اسکلتی	MRS2211
		MRS2690
		MRS2802
		MRS4458
		PPTN
MRS4478	آنتاگونیست	

قرن ۲۱ شناخته شد، یاد کنیم. پروفیسور جفری برن استوک (Geoffrey Burnstock) نوروبیولوژیست و استاد دانشگاه UCL که در سال ۲۰۱۷ و در سن ۸۸ سالگی بازنشست گردید. پروفیسور برن استوک پیشگام در کشف گیرنده‌های پورینرژیک حدود نیم قرن در مورد این گیرنده‌ها تحقیق نمود.

تحقیقات نشان می‌دهد که گیرنده‌های P_2Y در اعصاب محیطی و مرکزی، غدد درون‌ریز و برون‌ریز، قلب و عروق، سیستم ایمنی و عضلات اسکلتی به‌طور گسترده بیان شده‌اند. با همه این تحقیقات هنوز آگونیست و آنتاگونیست انتخابی برای گیرنده‌های P_2Y شناخته نشده است.

منابع:

1. Burnstock G. Purine and purinergic receptors. *Brain Neurosci Adv* 2018;2:1-10.
2. Antonioli L. Fornai M. Blandizzi C. Pacher P. Haskó G. Adenosine signaling and the immune system: When a lot could be too much. *Immunol Lett* 2019;205:9-15.
3. Kong Q. Quan Y. Tian G. Zhou J. Liu X. Purinergic P2 receptors: novel mediators of mechanotransduction. *Front Pharmacol* 2021;12:1-7.
4. Illes P. Müller CE. Jacobson KA. Grutter T. Update of P2X receptor properties and their pharmacology: IUPHAR Review 30. *Br J Pharmacol* 2021 ; 178 (3):489 - 514.

