

A Tranziens Receptor Potenciál Melastatin-4 (TRPM4) moduláció vaszkuláris hatásai

Csípő Tamás, Czikora Ágnes, Fülöp Gábor Áron, Édes István, Papp Zoltán, Tóth Attila
Debreceni Egyetem, Kardiológiai Intézet, Klinikai Fiziológiai Tanszék

Kísérleteink célpontja a Tranziens Receptor Potenciál Melastatin-4 (TRPM4), amely egy sejten belüli Ca^{2+} -koncentráció kismértékű emelkedésére érzékeny ioncsatorna. Aktivált állapotában Na^+ -ra és K^+ -ra permeábilis. Irodalmi adatok alapján a TRPM4 csatornának fontos szerepe van a nyomásnövekedés indukálta membrán depolarizáció és vazokonstriktív (miogén tónus) kialakításában.

Célunk volt a csatorna érátmérő szabályozásában betöltött szerepének pontosabb megismerése. Ennek érdekében *in vivo* környezetben, különböző izolált ereken, valamint tenyésztett érfali simaizomsejteken is vizsgáltuk a TRPM4 aktivációjának és gátlásának hatásait.

In vivo kísérleteink során hím Wistar-Kyoto patkányok *artéria carotis*-án keresztül invazív vérnyomásméréssel gyűjtöttünk adatokat. A TRPM4 antagonisták rövid időtartamra csökkentette az állat vérnyomását. Ennek mechanizmusát *in vitro* körülmények között próbáltuk meg azonosítani. Az izometriás mérési rendszeren végzett kísérleteinkben szívsebészeti beavatkozások során visszamaradt humán véna saphena graftot használtunk. Ezen kísérletekben a noradrenalin hatására megnövekvő kontraktilis erőt a TRPM4 antagonisták 9-Phenanthrol 67,1±20,9%-kal csökkentette. A TRPM4 gátlása a norepinefrin kiváltott konstriktív patkány vázizomból izolált rezisztencia ereken is felfüggesztette. Vizsgáltuk a TRPM4 aktiváció hatásait is. Egér aortából származó tenyésztett simaizomsejteken (MOVAS) a TRPM4 indirekt aktivátor A23187 intracelluláris Ca^{2+} -koncentráció emelkedést váltott ki, melyet patkányokból izolált éren is megfigyeltünk. Izolált ereken a TRPM4 aktiváció jelentős vazokonstriktív hatással járt és ez gátolható volt az előbbieken használt TRPM4 antagonisták 9-Phenanthrollal.

Eredményeink szerint a TRPM4 központi szerepet játszhat a simaizomsejtek kontrakciójában, és így a vazotónus szabályozásában. Ennek mechanizmusa lehet a csatorna aktivációját követő depolarizáció, amely a feszültségfüggő Ca^{2+} csatornák stimulálásával növeli az intracelluláris Ca^{2+} koncentrációt és vált ki konstriktív hatást. A TRPM4 aktivitásának fokozása hozzájárulhat a magas vérnyomás kialakulásához, míg aktivitásának csökkentése annak kezelésében lehet jelentős.