

Rola systemu glutaminianergicznego mózgu w neuroendokrynnej regulacji ekspresji i aktywności cytochromu P450 w wątrobie

Cytochrom P450 (CYP) stanowi nadrodzinę izoenzymów o budowie hemoproteiny, pełniących rolę końcowej oksydazy tzw. systemu oksydazy o mieszanej funkcji. Jego największa ilość znajduje się w siateczce endoplazmatycznej wątroby, gdzie pełni ważną rolę w metabolizmie oksydacyjnym substancji endogennych (steroidów, kwasu arachidonowego, neuroprzekazników, witamin) oraz substratów egzogennych, w tym leków i toksyn. Wiedza na temat molekularnej regulacji molekularnej cytochromu P450 przez hormony oraz związki egzogenne aktywujące receptory błonowe, cytoplazmatyczne lub jądrowe w hepatocycie jest obecnie dość duża. Natomiast fizjologiczna regulacja tego enzymu przez układ nerwowy, została dostrzeżona dopiero niedawno. Badania na ten temat zainicjowane w naszym Zakładzie wykazały, że system nerwowy mózgu odgrywa ważną rolę w regulacji ekspresji cytochromu P450 w wątrobie.

Najważniejszymi fizjologicznymi regulatorami ekspresji cytochromu P450 są hormony (hormon wzrostu, glikokortykoidy, hormony tarczycy i hormony płciowe), które poprzez aktywację receptorów błonowych, cytoplazmatycznych lub jądrowych, regulują transkrypcję genów *CYP*. Sekrecja wymienionych hormonów jest regulowana przez mózgowy system neuroendokryny zlokalizowany w podwzgórzu. Badania przeprowadzone w naszym laboratorium wykazały istotną rolę układów katecholaminergicznych (dopaminergicznego i noradrenergicznego) i układu serotonergicznego mózgu w regulacji wątrobowego cytochromu P450. Natomiast rola neuroprzekazników aminokwasowych nie została pod tym względem jeszcze zbadana. Jednak problem ma istotne znaczenie farmakologiczne i medyczne, ponieważ wyłaniają się nowe potencjalne leki psychotropowe i neurologiczne, działające poprzez receptory glutaminianergiczne. Istnieje zatem obawa, że poza wycelowanym działaniem terapeutycznym, nowe leki mogą poważnie wpływać na neuroendokrynną regulację różnych procesów fizjologicznych, w tym również ekspresję cytochromu P450.

Celem projektu jest zbadanie wpływu wybranych agonistów/antagonistów oraz modulatorów receptorów glutaminianergicznych (potencjalnych leków) na neuroendokrynną regulację cytochromu P450 w wątrobie. Stawiamy hipotezę, że wybrane związki będą powodować istotne zmiany w funkcjonowaniu osi podwzgórze-przysadka-nadnercze (HPA), podwzgórze-przysadka-tarczyca (HPT) i tzw. osi podwzgórze-przysadka-wątroba (HPL, oddziałująca poprzez hormon wzrostu), co z kolei będzie prowadziło do zmienionej ekspresji i aktywności zależnych od hormonów izoenzymów cytochromu P450. Badania zostaną przeprowadzone na szczurach samcach Wistar. Wybrani selektywni agoniści/antagoniści lub modulatory receptorów glutaminianergicznych (potencjalne leki) będą podawani dootrzewnowo przez kilka dni. Następnie zostaną przeprowadzone oznaczenia biochemiczne i molekularne: pomiar poziomu hormonów podwzgórzowych, hormonów przedniego płata przysadki i odpowiednich hormonów gruczołów peryferyjnych w surowicy krwi; (2) pomiar ekspresji izoenzymów cytochromu P450 (białka i mRNA cytochromalnego) w wątrobie; (3) pomiar aktywności izoenzymów cytochromu P450 w wątrobie.

Badania zaplanowane w projekcie ukażą nowe mechanizmy regulacji wątrobowego cytochromu P450, angażujące układ glutaminianergiczny. Uzyskane wyniki nie tylko poszerzą naszą wiedzę podstawową na temat regulacji sekrecji hormonów, a w konsekwencji ekspresji cytochromu P450 przez poszczególne receptory glutaminianergiczne, ale mogą również mieć znaczenie farmakologiczne i medyczne. Pozwolą one przewidzieć efekty przyszłych leków, działających poprzez układ glutaminianergiczny, na system hormonalny i cytochrom P450.