



پلی مورفیسم‌های گیرنده‌های آدرنرژیک و نارسایی قلبی

دکتر مرتضی شمیتی: گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

یا نارسایی قلبی می‌شوند. گیرنده β_1 -آدرنرژیک در ضمن با α -پروتئین مهاری نیز جفت شده باعث کم شدن فعالیت آدنیلیل سیکلاز می‌شود. نقش گیرنده β_2 -آدرنرژیک چندان روشن نیست ولی به نظر می‌رسد که از طریق α -پروتئین مهاری باعث فعال شدن نیتریک اکساید سیستنار (NOS) می‌شود.

گیرنده‌های α_1 -آدرنرژیک نیز در پیام رسانی و فیزیولوژی قلب نقش مهمی دارند. تحریک گیرنده‌های α_1 -آدرنرژیک باعث هیپرتروفی کاردیومیوسیت می‌شود. این گیرنده‌ها از طریق

گیرنده‌های آدرنرژیک جزو گیرنده‌های بیام رسان غشایی از نوع GPC¹ می‌باشند که وقتی لیگاند به آن‌ها متصل شود α -پروتئین از domain درون سلولی گیرنده جدا شده و در فعالیت ملکول‌های افکتور بعدی مثل آدنیلیل سیکلاز، فسفولیپاز و کاتال‌های یونی تغییراتی را ایجاد می‌کنند. گیرنده‌های β_1 -آدرنرژیک و β_2 -آدرنرژیک هر دو معمولاً به α -پروتئین تحریکی جفت شده و از طریق این پروتئین آدنیلیل سیکلاز را فعال نموده و نهایتاً باعث تقویت نیروی انقباضی میوسیت و ایجاد هیپرتروفی میوسیت

هم در سیستم رنین-آنژیوتانسین و هم در پیام رسانی آدرنرژیک را مطرح می‌کند. مطالعات متعدد وجود پلی مورفیسم‌های ویژه در ژن‌های گیرنده آدرنرژیک را نشان داده که باعث بروز بیماری‌های مختلف یا پاسخ‌های متفاوت به داروها می‌شوند.

گیرنده‌های α_2 -آدرنرژیک نیز نقش مهمی در نارسایی احتقانی قلب دارند. وقتی گیرنده‌های α_1 -آدرنرژیک تحریک می‌شوند قویاً هیبرتروفوی کاردیومیوپسیت‌ها را باعث می‌شوند. با این که تحریک این گیرنده‌ها در ابتدا باعث بروز پاسخی به صورت افزایش بار کاری می‌شود ولی نهایتاً بدسانگار (maladaptive) می‌باشد.

از طرف دیگر، همان طوری که اشاره شد گیرنده‌های α_2 -آدرنرژیک (به ویژه گیرنده‌های α_{2C} و α_{2A}) به عنوان گیرنده‌های پیش سیناپسی مهاری عمل کرده و آزاد شدن نوراپی نفرین را کاهش می‌دهند. گرچه آنتاگونیست‌های گیرنده‌های β -آدرنرژیک روی تعداد ضربانات و نیروی انقباضی اثر منفی کوتاه مدت دارند ولی مصرف آنتاگونیست‌های انتخابی گیرنده‌های β -آدرنرژیک، عمل کرد بطن چپ و سوراپیوال در بیماران مبتلا به نارسایی احتقانی قلب متوسط تا شدید را اصلاح می‌نمایند. به طور خلاصه، تحریک مदاوم سیستم آدرنرژیک در قلب منجر به ایجاد و پیشرفت نارسایی قلب می‌شود. آزاد شدن نوراپی نفرین به وسیله فیدبک منفی ناشی از تحریک شدن گیرنده‌های α_2 -آدرنرژیک کنترل می‌شود و

G-پروتئین دیگر (Gq) عمل کرده و مسیرهای پروتئین کیناز mitogen - activated - تحریک می‌کنند. دو زیر گروه گیرنده α_2 -آدرنرژیک یعنی α_{2A} و α_{2C} به عنوان مهار کننده‌های پیش سیناپسی آزاد شدن نوراپی نفرین عمل می‌کنند ولی اثرات شناخته شده پس سیناپسی نیز دارند. گیرنده آدرنرژیک α_{2A} برای مهار کردن آزادی نوراپی نفرین مرکزی و محیطی در تحریک با فرکانس بالا مهم می‌باشد در صورتی که گیرنده آدرنرژیک α_{2C} برای تنظیم آزادی نوراپی نفرین در فرکانس‌های کم مهم است. این گیرنده‌های آدرنرژیک، نه تنها آزاد شدن نوراپی نفرین، بلکه آزاد شدن ناقل‌های دیگری را نیز که لیگاند گیرنده‌های آدرنرژیک نیستند، مهار می‌نمایند.

نارسایی احتقانی قلب مخصوص نهایی آسیب‌های مختلف به میوکارد از جمله تغییرات پس از ایسکمی، کاردیومیوپاتی‌های اولیه و عفوونت‌ها می‌باشد. نتیجه مطالعات مختلف نشان داده که در افراد مختلف تفاوت حساسیت به نارسایی قلبی ریشه و راثی دارد. گرچه حوادث اولیه در پیدایش نارسایی احتقانی قلب غالباً ناشناخته هستند ولی مسیرهای نهایی مشترک تا حدودی در حال روشن شدن هستند. نقش فعالیت نوروهورمونی در پیشرفت نارسایی قلب به خوبی مشخص شده و با اثرات سودمند مهار کننده‌های ACE و بتا-بلکرها در بیماران مبتلا به نارسایی احتقانی قلب، اعتبار این نقش بیشتر شده است. وجود تفاوت در پاسخ دهی نزادها و افراد مختلف به این داروها، وجود پلی مورفیسم

هدف نوراپی نفرین آزاد شده گیرنده‌های β -آدرنرژیک موجود روی میوسیت‌ها هستند. کاردیومیوپاتی همراه با اتساع و ایسکمی دو علت اصلی نارسایی احتقانی قلب هستند. پاتوژن نوع اول چندان معلوم نیست ولی پاتوژن نوع دوم یعنی کاردیومیوپاتی ایسکمیک یا نکروز ایسکمیک (انفارکتوس) ناشی از بیماری شریان کوروئی است. مطالعات نشان داده که فعالیت زیاد سمپاتیک برای جبران کاهش برونده قلب تا حدودی در پیشرفت نارسایی قلب ایفای نقش می‌کند ولی بین افراد مختلف، از لحاظ تجلی و علمکرد گیرنده‌های آدرنرژیک در پیشرفت نارسایی قلبی و پاسخ به بلاکر تراپی تفاوت اساسی وجود دارد. اخیراً Small و همکارانش طی مطالعه‌ای وجود رابطه بین دو نوع پلی مورفیسم در ژن‌های گیرنده آدرنرژیک و نارسایی احتقانی قلب را در سیاه پوستان را مورد مطالعه قرار داده‌اند و نشان داده‌اند که واریانت‌های ژنتیکی گیرنده β -آدرنرژیک و گیرنده α_2C -آدرنرژیک به طور مشترک یک ریسک فاکتور برای پیدایش نارسایی قلب هستند. آن‌ها در ۱۵۹ بیمار مبتلا به نارسایی قلبی و ۱۸۹ بیمار کنترل وجود رابطه بین پلی مورفیسم در ژن‌های آدرنرژیک و نارسایی احتقانی قلب در سیاه پوستان را مطالعه نمودند. گیرنده‌های α_2C -آدرنرژیک زیر گروه‌های (α_2A و α_2C) در انتهای اعصاب سمپاتیک قلب انسان آزاد شدن نوراپی نفرین را مهار می‌کند. مطالعات حیوانی نشان داده که تضعیف گیرنده‌های α_2A و

α_2C آدرنرژیک آزاد شدن مداوم نوراپی نفرین را به دنبال وارد زمینه ایجاد کاردیومیوپاتی شدید را فراهم می‌کند. پلی مورفیسم 322 - 325 Del α_2C -آدرنرژیک در انسان که از حذف چهار اسید آمینه در GPCD² ایجاد می‌شود عملکرد این گیرنده‌ها را شدیداً کاهش می‌دهد. گیرنده β -آدرنرژیک اصلی ترین گیرنده بتا-آدرنرژیک موجود روی کاردیومیوپاتی‌ها است و به اپی نفرین موجود در جریان خون و نوراپی-نفرین آزاد شده از عصب سمپاتیک قلب حساس می‌باشد. در جودگان، تحریک مداوم گیرنده‌های β -با اینفیوژن مداوم آگونیست‌های بتا، باعث هیپرتروفی می‌شود و تجلی زیاد گیرنده‌های β -آدرنرژیک قلبی موجب کاردیومیوپاتی پیش رو نده و نارسایی قلبی می‌شود. پلی مورفیسم 389 Arg β -Niz می‌تواند عامل خطر برای ایجاد نارسایی قلبی باشد زیرا این گیرنده در سلول‌های transfected، حساسیت آن‌ها را به آگونیست‌های گیرنده بتا (در مقایسه با گیرنده 389 Gly β) دویست برابر افزایش می‌دهد. وجود توام این گیرنده‌های واریانت باعث کاهش عملکرد گیرنده‌های α_2C -آدرنرژیک و افزایش عملکرد گیرنده‌های β -آدرنرژیک یعنی باعث افزایش آزادی نوراپی نفرین و افزایش عملکرد گیرنده‌ها در میوسیت‌ها شده و می‌تواند شخص را مستعد نارسایی قلبی نماید. Small و همکارانش نشان داده‌اند که بین افرادی که هوموزیگوت هر دو واریانت (هموزیگوت α_2C -Del 322 - 325 و Arg 389 β) می‌باشند.



سلولی و فسفریله شدن بعدی پروتئین‌های متعدد درون سلولی توسط پروتئین کیناز A وابسته به AMP حلقوی می‌گردد و باین ترتیب فعال شدن کیرنده‌های β -آدرنرژیک منجر به افزایش اینوتروپی و کرونوتروپی قلبی می‌شود. دو نوع پلی سورفیسم گیرنده β_1 -آدرنرژیک در انسان از وجود گلاسین Gly 389، β_1 یا آرژینین Arg 389 در موقعیت ۳۸۹ در سلول Gs Coupling domain ایجاد می‌شوند. در سلول‌های بازسازی شده، Arg 389، β_1 برای متصل شدن به آدنیلیل سیکلаз به مراتب توانایی بیشتر از Gly 389 Small و همکارانش فرض کرده‌اند که افراد با واریانت‌های Del 322، α_2 -325 و Arg 389 β_1 بیشتر در معرض خطر نارسایی قلبی می‌باشند زیرا آزاد شدن زیاد نوراپی نفرین و فعالیت زیاد کیرنده‌های β_1 -آدرنرژیک در آن‌ها به طور همزمان انجام می‌شود (شکل ۱).

برای نشان دادن این که وجود این واریانت‌ها به تنها یا هم‌زمان، می‌توانند عامل خطر برای ایجاد نارسایی قلبی باشند Small و همکارانش، ۱۵۹ بیمار را مورد مطالعه قرار داده‌اند که ۲۸۴ نفر آن‌ها مبتلا به نارسایی قلبی کاملاً مسجل بوده و ۱۸۹ نفر آن‌ها کنترل بوده‌اند. نتیجه نهایی این مطالعه نشان داده که در افراد سیاه پوست که هوموزیگوت هر دو نوع پلی سورفیسم Del 322 - 325 و Arg 389 α_2 - β_1 بودند خطر نارسایی قلبی خیلی زیاد است و وجود این دو به طور سیندریستیک باعث افزایش خطر

افزایش مشخصی در خطر ابتلاء به نارسایی قلبی وجود دارد. در سیاه پوستان پلی سورفیسم Del 322 - 325 و Arg 389 α_2 - β_1 نسبتاً عادی است. در این مطالعه ژنتوتیپ Del 322 - 325 به تنها ی فقط تا حدودی به عنوان عامل خطر نارسایی شناخته شده و ژنتوتیپ Arg 389 β_1 به تنها ی ارتباطی با نارسایی قلبی نداشته است، ولی وقتی این دو پلی سورفیسم در حالت هوموزیگوت همراه هم وجود داشته خطر نارسایی قلبی قابل توجه بوده است. بین سفید پوستان خیلی به ندرت افراد هوموزیگوت هر دو نوع پلی سورفیسم وجود دارد ولذا امکان بررسی این خطر آسان نبوده ولی اشاره شده که بین سفید پوستان نیز در واقع فرکانس آلل D325 - ۳۲۲ α_2 - β_1 بین بیماران مبتلا به نارسایی قلبی بیشتر از گروه کنترل بوده است. نشان داده شده که در سلول‌های transfectected حذف آمینو اسید متوالی^۳ ۳۸۹ (Del 322 - 325) از گیرنده α_2 -آدرنرژیک منجر به کم شدن محسوس عملکرد گیرنده در مقابل آگونیست‌ها و کاهش فیدبک خودمهاری طبیعی در سینیاپس و نهایتاً افزایش آزادی نوراپی نفرین می‌شود و لذا فرض شده که افراد با این نوع واریانت گیرنده α_2 - β_1 آدرنرژیک در معرض خطر نارسایی قلبی خواهند بود.

نوراپی نفرین آزاد شده از اعصاب سینپاتیک قلبی، گیرنده‌های β_1 -آدرنرژیک را فعال می‌کند که پس از فعال کردن Gs، آدنیلیل سیکلаз را فعال کرده و باعث افزایش AMP حلقوی درون

Receptor Polymorphism	Effect in Vitro	Expected Effect in Vivo
$\alpha_2C\text{Del}322-325$	Decreased function	Increased norepinephrine release at synapse
$\beta_1\text{Arg}389$	Increased function	Increased response al cardiomyocyte

شکل ۱- اساس فرضیه اثر سینتیک گیرندهای ۳۲۵- ۳۲۵Del ۳۲۲- ۳۲۵ و $\beta_1\text{Arg}389$ به عنوان عوامل خطر برای نارسایی قلبی. گیرنده α_2 -آدرنرژیک (به همراه گیرنده α_2A -آدرنرژیک) آزاد شدن نوراپی نفرین از انتهای عصب سمپاتیک را با یک فنیدک منفی مهار می‌کنند. وجود یک نوع گیرنده دیس فانکشنال ۳۲۵- ۳۲۵Del ۳۲۵ از افزایش آزادی نوراپی نفرین خواهد شد. گیرنده β_1 -آدرنرژیک گیرنده نوراپی نفرین روی کاردیومیوسیت‌ها است و وجود گیرنده $\beta_1\text{Arg}389$ احتمالاً باعث افزایش پاسخ انقباضی در میوسیت می‌شود. وجود همزمان افزایش آزادی نوراپی نفرین و افزایش پاسخ دهنده گیرنده‌ها به عنوان یک عامل خطر برای نارسایی قلبی فرض شده است.

هویت اشخاصی باشد که در خطر نارسایی قلبی یا پیشرفت آن می‌باشد و آن‌ها ممکن است برای اقدامات پیشگیرانه زودرس، کاندید باشند. به عبارت دیگر تعیین این ژنتیک‌ها در بیماران (مبتلا به نارسایی قلبی یا هیپرتروفی بطن چپ و در افراد بدون علامت و بدون دلیلی برای پاتوفیزیولوژی قلبی) می‌تواند سودمندی بالینی داشته باشد بطوری که وجود این دو نوع ژنتیک ویژه می‌تواند نشان دهنده نیاز درمان فارماکولوژیک با آگونیست‌های گیرنده α_2 -آدرنرژیک و آنتاگونیست‌های گیرنده β -آدرنرژیک یا هر دو باشد. بیمارانی که به طور

narssایی قلبی می‌شود که شاید علت ایجاد سینتیسم بین این دو پلی مورفیسم این باشد که دو مسیر مهم بیام رسانی یعنی تولید موضعی نوراپی نفرین و فعال شدن گیرنده هدف توسط نوراپی نفرین را تحت تاثیر قرار می‌دهد. طبیعت تداخل سینتیک این دو پلی مورفیسم (به جای تداخل ساده additive) احتمالاً این حقیقت منشاء می‌گیرد که فعال شدن گیرنده‌ها که ارتباط به G-پروتئین‌ها دارند در تقویت بیام رسانی دخیل می‌باشد. Small و همکارانش پیشنهاد کردند که Genotyping در این دو لوکوس می‌تواند وسیله سودمندی برای تعیین



زیرنویس‌ها

1. GPC = G - Protein - Coupled
2. = GPCD = G - Protein - Coupled domain
3. نوع عادی گیرنده α_{2C} بدون حذف آمینواسید است.

هم زمان ژنتوتیپ 322 Del - 325 و α_{2C} Del - 322 Arg 389 را دارند می‌توانند به عنوان بیمارانی مطرح باشند که به درمان پاسخ متفاوت بدند و لذا مشخص کردن این نوع ژنتوتیپ‌ها می‌تواند در طراحی فارماکولوژیک برای آن‌ها سودمند باشد.

در نهایت می‌توان اظهار داشت که افرادی که هیپرتروفی بطن چپ یا نارسایی قلبی نیز که هوموزیگوت هر دو نوع پلی مورفیسم باشند می‌توانند از اقدامات پیشگیرانه سود ببرند ولی این که درمان فارماکولوژیک ویژه‌ای در این افراد (هوموزیگوت‌های β_1 Arg 389 و α_{2C} Del 322 - 325) می‌تواند خطر نارسایی قلبی و تبدیل هیپرتروفی به نارسایی قلبی را کاهش دهد نیاز به اثبات دارد.

منابع

1. Hattar, RJ et al. Adrenergic - receptor polymorphisms and Heart failure N Engl J Med, 2002; 347(15): 1196 - 1198.
2. Small et al. Synergistic polymorphisms of β_1 - and α_{2C} - adrenergic receptors and the risk of congestive heart failure. N Engl J Med, 2002; 347(15): 1135 - 1142.

