مروری بر تاریخچه اندوتلین

ترجمه: دکتر لیلا درگاهی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

اندوتلین (ET) یک پپتید منقبض‌کننده عروقی قوی است که در ابتدا از محیط کشت سلول‌های اندوتلیال به دست آمد. در سال ۱۹۸۸، جزییات مرتبط با جداسازی و تعیین هویت، توالی اسیدهای آمینه، توالی cDNA و فارماکولوژی اندوتلین به انتشار رسید. متعاقب آن ایزوفرم‌های ET، رسپتورهای ET، آنزیم مبدل ET (ECE)، کلونیزه گردید. با توجه به نقش مهمی که برای ET، در هموستاز قلبی ـ عروقی تصور می‌شد، بسیاری از محققان به بررسی اهمیت فیزیولوژیک و فارماکولوژیک ET دقیق شدند. از این‌رو، آنتاگونیست‌های ET و مهارکننده‌های ECE (عمدتاً برای درمان بیماری‌های قلبی ـ عروقی) به سرعت عرضه شدند. بیولوژی مولکولی نیز اطلاعات ارزشمندی در رابطه با ET فراهم کرده است و شواهدی مبنی بر نقش مهم سیستم اندوتلین در شکل‌گیری و تکامل ستیغ عصبی در دوران جنینی و متعاقب آن شکل‌گیری ارگان‌های مختلف، ارایه می‌دهد. در حال حاضر، این نتایج راه‌های جدیدی را در تحقیقات اندوتلین پیش رو گذارده‌اند.

اندوتلیوم عروق با تولید و آزادسازی عامل‌های موثر عروقی مختلفی که به‌طور مستقیم روی سلول‌های اندوتلیال اثر می‌گذارند و یا به‌صورت اتوکرین یا پاراکرین روی سایر سلول‌های عروقی

عمل می‌کنند و در تنظیم عملکرد عروق نقش دارد. در واقع، این مفهوم متعاقب کشف عامل متسع‌کننده عروقی مشتق از اندوتلیوم (EDRF) توسط Furchgotl در سال ۱۹۸۰ شکل گرفت. پروستاسیکلین، عاملی که از دیواره عروق آزاد می‌شود و به‌عنوان یک عامل متسع‌کننده روی عضلات صاف عروق اثر می‌کند، قبل از کشف EDRF شناخته شده بود. کشف این دو عامل متسع‌کننده عروقی جرقه‌ای شد در فعالیت‌های تحقیقاتی در این زمینه، به‌طوری که بسیاری از محققان به عملکرد مهم اندوتلیوم عروق واقف شدند.

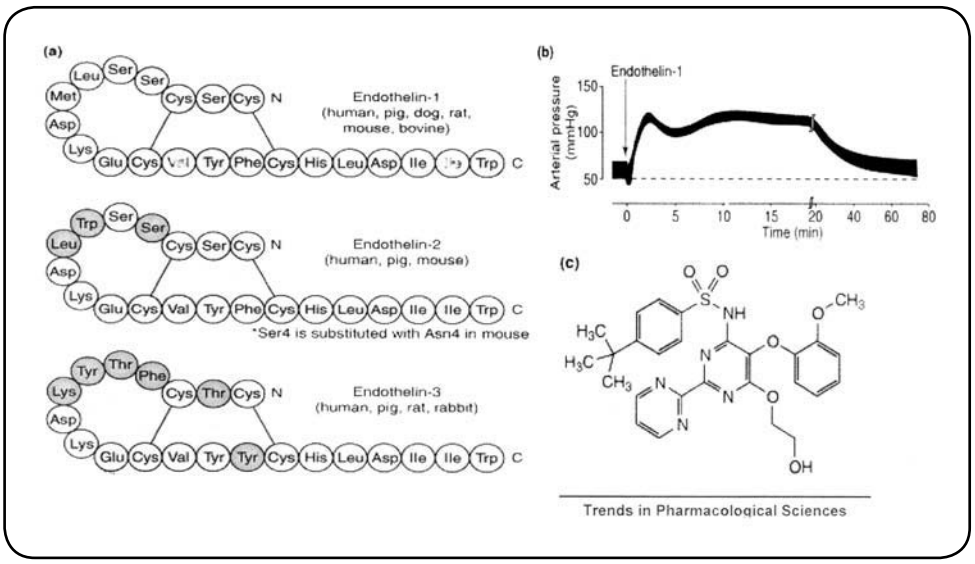
علی‌رغم تلاش‌های محققان متعدد، تعیین هویت EDRF به سختی صورت گرفت و در اوایل دهه ۱۹۸۰، مشخصات EDRF هنوز بیان نشده بود. در سال ۱۹۸۵، Hickey و همکاران او گزارشی را چاپ کردند که به توضیح یک عامل منقبض‌کننده عروقی مشتق از اندوتلیوم می‌پرداخت. متعاقب آن Yanagisawa و Kurihara، مبادرت به تخلیص این ماده نمودند. در سال ۱۹۸۸ این عامل به‌طور موفقیت‌آمیزی تخلیص و به‌عنوان یک پپتید جدید معرفی شده و اندوتلین (ET) نام گرفت (جدول ۱).

ET که در آغاز از محیط کشت سلول‌های اندوتلیال خوک جداسازی و تشخیص داده شد، یک پپتید منقبض‌کننده قدرتمند عروقی متشکل از ۲۱ اسید آمینه می‌باشد. کشف اندوتلین و اثرات انقباضی قوی و طولانی مدت آن روی بسترهای عروقی جدا شده و همچنین پاسخ انقباضی طولانی مدتی که متعاقب انفوزیون آن در دست دیده می‌شد، علاقه جهانی را برانگیخت (شکل ۱). پس از کشف اندوتلین آنالیز ژن کدکننده ET، حضور دو ژن دیگر کدکننده پپتیدهای مشابه ET

جدول ۱ ـ مراحل پیشرفت تحقیقات در مورد اندتلین

1988: Discovery of endothelin
1989: Identification of three isoforms of endothelin
1990: Cloning of two endothelin receptors
1992: Development of the ET receptor antagonist BA123
1993: Development of the orally active ETA and ETB receptor antagonist bosentan
1994: Cloning of endothelin-converting enzyme
2001: Food and Drug Administration (FDA) approval of bosentan as a therapeutic drug for pulmonary hypertension

آشکار شد. توالی اسیدهای آمینه این پپتیدها، بسیار مشابه آن بود که در ابتدا برای ET مطرح شده بود. بنابراین سه ایزوفرم اندوژن ET، به نام‌های ET-1، ET-2، ET-3 معرفی شدند. هر کدام از این سه پپتید متشکل از ۲۱ اسید آمینه‌اند که نحوه بیان آن‌ها، از هم متفاوت بوده و در سلول‌ها و بافت‌های مختلفی یافت می‌شوند. ایزوفرمی از ET که به‌صورت غالب در سلول‌های اندوتلیال تولید می‌شود، ET-1 می‌باشد. یک گروه از پپتیدهای مشابه نیز که Sarafo toxin (SRTxs) نامیده می‌شوند، در زهر نوعی مار، یافت شده که دارای سمیت قلبی است. امروزه چهار ایزوفرم از این پپتیدها معرفی شده‌اند. جالب توجه است که این پپتیدهاکه احتمالاً از پیش‌سازهای یکسانی مشتق شده‌اند، کاربردهای متفاوتی از خود بروز می‌دهند؛ در مارها به‌عنوان یک سم اگزوکرین و در پستانداران به‌عنوان یک نشانه اندوکرین عمل می‌کنند.



شکل ۱

a) ساختمان سه ایزوفرم اندوتلین. ET-1 در ابتدا از محیط کشت سلول‌های اندوتلیوم جداسازی و تشخیص داده شد. شکل غالبی که توسط اندوتلیوم تولید می‌شود ET-1 می‌باشد.

b) اثر ET-1 در فشار خون را نشان می‌دهد. یک دوز منفرد ET-1 (1ng/kg) به‌صورت وریدی به دست تجویز شده است.

c) ساختمان bosentan اولین آنتاگونیست غیرپپتیدی و خوراکی و غیرانتخابی رسپتورهای ET_A و ET_B می‌باشد که اکنون نیز وارد کاربردهای بالینی شده است.

■ تعیین رسپتورهای ET و توسعه آنتاگونیست‌های آن

کشف مهم دیگری که در مراحل ابتدایی تحقیقات ET صورت گرفت، تشخیص رسپتورهای آن بود. دو cDNA کدکننده رسپتورهای ET، توسط دو آزمایشگاه جداگانه کلونیزه شده و نتایج آن‌ها در سال ۱۹۹۰ منتشر شد. این رسپتورها به اسامی ET_A، ET_B معرفی شدند و اگرچه متفاوت از هم هستند، نشان داده شده است که هر دو به خانواده رسپتورهای جفت شده با G پروتئین *(GPCR)، تعلق دارند. تمایل رسپتور ET_A برای اتصال به ET-1 و ET-2 بیشتر از ET-3 می‌باشد، در حالی‌که ET_B به هر سه ایزوفرم ET، با تمایل یکسانی متصل می‌گردد. هر دوی این رسپتورها در بافت‌ها و سلول‌های متعدد و با سطوح بیان مختلف توزیع شده‌اند و این امر یک نقش چندجانبه سیستم ET را مطرح می‌کند.

با توجه به اثر فارماکولوژیک اندوتلین (انقباض طولانی‌مدت) و نقش احتمالی آن در بسیاری از بیماری‌های قلبی ـ عروقی، بسیاری از صنعت‌گران دارویی به سیستم ET علاقمند شده و تحقیقات خود در زمینه آنتاگونیست‌های ET را بلافاصله پس از کشف آن آغاز کردند. در مراحل ابتدایی یک آنتاگونیست رسپتور ET_A (پنتاپپتید حلقوی به نام BE 1857A) در کشت مایع تخمیری میکروب Streptomyces misakiensis یافت شد. متعاقب آن، یک آنتاگونیست قوی رسپتور ET_A (پنتاپپتید حلقوی به نام BQ123) از این ماده مشتق گردید. مطالعات وسیع در زمینه ارتباط ساختمان ـ فعالیت BQ123 منجربه تولید یک تری‌پپتید خطی به نام BQ788 گردید که آنتاگونیست رسپتور ET_B بود. علاوه بر این، مطالعات ارتباط ساختمان ـ فعالیت روی پایانه کربوکسیل پپتیدهای ET، منجربه یافتن یک آنتاگونیست پپتیدی با تمایل به هر دو رسپتور ET_A و ET_B گردید. جالب توجه است که آنتاگونیست‌های ET که از منابع طبیعی به دست آمدند، آنتاگونیست‌های رسپتور ET_A بودند.

اولین آنتاگونیست غیر پپتیدی ET که تجویز خوراکی آن نیز موثر است، در میان مشتقات سولفونامیدی یافت شد که در مراحل ابتدایی توسعه درمان‌های ضددیابت سنتز شده بودند. اصلاح و تغییر ترکیب اولیه منجربه یافتن آنتاگونیست‌های غیرانتخابی رسپتور ET گردید نظیر Ro46- 2005 و Ro47– 0203 یا bosentan (شکل ۱). اصلاح و تغییر مشتق سولفونامیدی منجربه یافتن یک آنتاگونیست قوی دیگری برای رسپتور ET_A گردید. متعاقب آن سری دیگری از آنتاگونیست‌های رسپتور ET، در آزمایشگاه‌های شیمی به دست آمدند.

امروزه آنتاگونیست‌های متعددی برای رسپتورهای ET مطرح‌اند که تعدادی برای رسپتورهای ET_A و یا ET_B، انتخابی عمل می‌کنند و تعدادی نیز برای هر دو نوع رسپتور تمایل یکسانی از خود نشان می‌دهند. در میان آنتاگونیست‌های رسپتور ET، غالباً BQ123، BQ788 و bosentan در مطالعات پیش بالینی و بالینی ET، به کار می‌روند. مخصوصاً مطالعات بالینی جدید با به کارگیری bosentan، اطلاعات ارزشمندی را در رابطه با نقش پاتولوژیک

سیستم ET در بیماری‌های قلبی ـ عروقی فراهم می‌نماید. این ترکیب امروزه دارای کاربرد بالینی در درمان ازدیاد فشار خون ریوی می باشد.

■ بیوسنتز ET

آنالیز توالی بازهای cDNA کدکننده ET، نشان داد که ET از ترکیب پیش‌سازی به نام پره پرو اندوتلین حاصل می‌شود. این ترکیب پیش‌ساز پس از حذف یک بخش آن توسط یک آنزیم (یک پپتیداز شبه furin) تجزیه شده و یک ترکیب بینابینی به نام big اندوتلین (big-ET) که از لحاظ بیولوژیک غیرفعال است را به وجود می‌آورد.

big-ET نیز توسط آنزیم مبدل ET (ECE) به فرم فعال ET تبدیل می‌شود. تعیین هویت این آنزیم از مراحل مشکل تحقیقات اندوتلین بود، چرا که مقادیر آن در بافت‌ها و سلول‌هایی که محتوی این آنزیم هستند، بسیار کم می‌باشد. در آغاز پپتیدازهای متعددی به‌عنوان کاندیداهای ECE مطرح می‌شدند. به هر حال، در همان مراحل ابتدایی دیده شد که یک فسفورامیدون مهارکننده متالوپپتیداز [یک مهارکننده قوی neprilysin (NEP)]، تولید ET-1 از big-ET-1 را مهار می‌کند. در نهایت، این پروتئاز غشایی حساس به فسفورامیدون از سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های ریه و غدد آدرنال تخلیص شده و DNA کدکننده آن، کلونیزه گردید. این آنزیم ECE-1 نامیده و نشان داده شد که از لحاظ ساختمانی به اندوپپتیداز خنثی شباهت دارد. اکنون چهار ایزوفرم مختلف برای ECE-1 انسانی شناخته شده است که از یک ژن حاصل می‌شوند. این ایزوفرم‌ها در بخش‌های N ترمینال سیتوپلاسمی خود با یکدیگر متفاوت‌اند.

این چهار ایزوفرم ECE-1 در جایگاه‌های مختلفی در داخل سلول دیده می‌شوند. ECE-1a فرم غالب این آنزیم در سلول‌های اندوتلیال است و در وزیکول‌های ترشحی داخل سلولی مستقر بود، و پیوسته به سطح سلول منتقل می‌گردد. در مقابل ECE-1b در داخل سلول و در مجاورت شبکه گلژی مستقر شده است. ECE-1c و ECE-1d هر دو در سطح سلول مستقر شده‌اند و احتمالاً به‌عنوان اکتوآنزیم عمل می‌کنند. پیش‌ساز ECE-1 که در سلول‌های اندرتلیال ساخته می‌شود، احتمالاً در وزیکول‌های ترشحی جاگرفته و پیوسته به خارج سلول ترشح می‌شود. تجزیه این پیش‌ساز احتمالاً طی انتقال وزیکول صورت می‌گیرد. در سال ۱۹۹۵، ایزوفرم دیگری با نام ECE-2 معرفی گردید. این ایزوفرم حساسیت متفاوتی نسبت به pH در مقایسه با ECE-1 نشان می‌دهد و خود ایزوفرم‌های دیگر از ECE نیز محتمل است، چرا که سطوح بالایی از ET-1 در موش‌هایی که قدرت تولید ECE-1 و ECE-2 هم‌زمان مسدود شده بود، گزارش شده است.

ET-2 و ET-3 نیز از پیش‌سازهای خود منتج می‌شوند، اما جزییات مکانیسم‌های تولید آن‌ها هنوز مشخص نشده است.

مشابه بررسی‌هایی که در زمینه آنتاگونیست‌های ET صورت گرفته است، بررسی‌هایی نیز در زمینه یافتن مهارکننده‌های ECE در آزمایشگاه‌های

ترکیبات طبیعی و سنتتیک صورت گرفته است. بررسی‌های ارتباط ساختمان فعالیت روی ترکیبات پیش‌رو براساس ساختمان مهارکننده‌های NEP، منجربه کشف چندین مهارکننده انتخابی ECE شده است. جالب توجه است که تعدادی از مهارکننده‌های NEP و ECE مهارکننده ACE هم هستند.

■ سیستم نشانه‌پردازی داخل سلولی اندوتلین در عملکرد عروقی

جزییات مکانیسم و وقایع داخل سلولی در پاسخ به ET هنوز تاحدودی ناشناخته است. ET از طریق رسپتورهای ET_A سبب انقباض عضلات صاف عروقی می‌گردد. ET-1 سبب یک افزایش گذرا در کلسیم داخل سلولی شده و این امر با یک افزایش طولانی مدت آزاد شدن کلسیم از ذخایر داخل سلولی دنبال می‌گردد (به‌عنوان مثال، برای مدت ۳۰ ـ ۲۰ دقیقه)، که همین امر ایجاد یک انقباض طولانی مدت می‌نماید. افزایش گذرای سطوح کلسیم داخل سلولی در نتیجه رها شدن کلسیم از ذخایر داخل سلولی به دنبال فعال شدن فسفولیناز C (PLC) و افزایش طولانی مدت آن ناشی از ورود این یون از خارج سلول و از طریق کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ به دنبال عملکرد رسپتورهای ETA می‌باشد ولی به هر حال، این امر تنها در غلظت‌های بالای ET-1 مشاهده می‌شود. در حضور غلظت‌های فیزیولوژیک ET-1، ورود کلسیم از خارج به داخل از طریق کانال‌های کاتیونی غیرانتخابی و کانال‌های کلسیمی store-operated صورت می‌گیرد. زمانی که عضله صاف جدا شده آئورت راست با غلظت‌های اندکی از ET-1 تحریک شد، تنها فاز طولانی مدت انقباض رؤیت گردید. در مورد آئورت راست، با برداشتن ذخایر خارج سلولی یون‌های کلسیم، این فاز طولانی مدت حذف می‌گردد. Nifedipine و مهارکننده‌های PLC نظیر U73122 اثری روی این فاز ندارند. در مقابل، SK & F 96365، یک مهارکننده کانال‌های کاتیونی غیرانتخابی سبب مهار ورود کلسیم از خارج به داخل سلول به دنبال تأثیر ET-1 می‌گردد و همین امر نقش کانال‌های کاتیونی غیرانتخابی حساس به SK & F 96365 را در پاسخ انقباضی ایجاد شده در مقابل ET-1 مطرح می‌نماید.

جالب توجه است که دهنده‌های (NO Doners) nitric oxide نظیر سدیم نیتروپروساید سبب مهار افزایش ca^{+2} داخل سلولی در اثر عملکرد ET-1 می‌گردند. NO و ET-1 روی کانال‌های کاتیونی غیرانتخابی یکسان عمل می‌کنند. همچنین اخیراً مطرح شده است که ET-1 سبب فعال شدن یک سیستم کینازی خاص می‌گردد و در نهایت، سبب افزایش حساسیت سیستم انقباضی عضلات صاف می‌شود.

ET-1 همچنین سبب القای رشد سلول‌های مختلفی نظیر سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های عضلات صاف، آستروسیت‌ها، عمدتاً از طریق ET_A، می‌گردد. در مقابل ET_B احتمالاً در وقایع آپوتپوتیک سلول‌ها نقشی دارد. به هر حال اطلاعات اندکی در زمینه مکانیسم‌های داخل سلولی موجود است.

■ اهمیت فیزیولوژیک ET در عملکرد عروقی آن

به دنبال نخستین مطالبی که در رابطه با ET به انتشار رسید، اکثر محققان به بررسی دقیق نقش فیزیولوژیک و پاتوفیزیولوژیک آن، به‌خصوص در سیستم قلبی ـ عروقی، پرداختند. برای پیش‌برد این مطالعات، روش‌هایی نظیر radio immunosorbent assay و (ELISA) enzyme - linked immunosorbent assay برای تعیین سطوح پلاسمایی ET-1 در اوایل دهه ۱۹۹۰ شکل گرفتند. نشان داده شده است که سطوح پلاسمایی ET-1 در انسان‌ها و حیوانات تحت شرایط فیزیولوژیک بسیار اندک است و این امر بیان می‌کند که احتمالاً، ET-1 نه به‌عنوان یک هورمون موجود در گردش خون که به‌عنوان یک مدیاتور اتوکرین و یا پاراکرین عمل می‌کند.

بنابراین بسیاری از محققان بر این فرض‌اند که ET-1 توسط اندوتلیوم تولید و آزاد شده، بر رسپتورهای ET_A روی سلول‌های عضله صاف زیر اندوتلیوم اثر کرده و سبب انقباض می‌گردد. همچنین بیان می‌شود که ET با اثر بر روی رسپتورهای ET_B روی سلول‌های اندوتلیال مجاور سبب رها شدن یک عامل متسع‌کننده زودگذر می‌گردد. جمع‌آوری شواهد حاکی از نقش رسپتورهای ET_B واقع شده در سطح سلول‌های عضلات صاف در انقباض عروقی ناشی از ET-1 می‌باشد.

رسپتورهای ET_B عضلات صاف از رسپتورهای ET_B سلول‌های اندوتلیال به لحاظ فارماکولوژیک و به کمک آنتاگونیست‌های غیرانتخابی رسپتورهای ET_A و ET_B نظیر PD142893 قابل تفکیک و افتراق می‌باشند. بنابراین، رسپتورهای ET_B سلول‌های عضله صاف حساس به PD142893 و رسپتورهای ET_B سلول‌های اندوتلیال غیرحساس به این ترکیب هستند. به هر حال متعاقباً در حیواناتی که ژن رسپتورهای ET_B آن‌ها حذف شده بود، دیده شد که اثرات انقباض عروقی و اتساع عروقی هر دو از بین رفتند. بنابراین، این دو رسپتور محصولات یک ژن هستند و انواع مجزایی از یکدیگر نیستند.

علی‌رغم این حقایق، انقباض عروقی ناشی از ET-1 عمدتاً از طریق رسپتور ET_A حاصل می‌شود. کاربرد آنتاگونیست‌های ET_A موید این مطلب می‌باشد.

■ پاتوفیزیولوژی اندوتلین در بیماری‌های عروقی

به دنبال کشف ET، محققان بسیاری به بررسی اهمیت پاتوفیزیولوژیک سیستم اندوتلین پرداختند، موضوعی که در کنفرانس‌های برگزار شده در سال‌های ۱۹۹۷ و ۲۰۰۱ مطرح شده بود و بیان آن و به‌خصوص نقش ET در سیستم قلبی ـ عروقی وقت زیادی را به خود اختصاص داده بود. در این کنفرانس‌ها مجموع اطلاعات پیشنهاد می‌کرد که اندوتلین نقش تعیین‌کننده‌ای در چندین بیماری قلبی ـ عروقی دارا می‌باشد، شامل بیماری‌هایی نظیر نارسایی مزمن قلبی، بیماری‌های ایسکمیک قلبی، ازدیاد فشارخون، آترواسکلروز، فشارخون ریوی، نارسایی مزمن کلیوی و اسپاسم عروق

مغزی پس از خون‌ریزی‌های ساب‌آراکنوییید. در این بیماری‌ها سطوح خونی ET-1 در بسیاری از موارد افزایش یافته است و محققان بیماری‌هایی را جستجو کرده‌اند که کاربرد مهارکننده‌های ET بتواند به لحاظ درمانی مفید باشد. در میان این بیماری‌ها، نارسایی مزمن قلبی، ازدیاد فشارخون اولیه و ازدیاد فشارخون ریوی مواردی هستند که برای کاربرد مهارکننده‌های ET به‌طور وسیعی مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

■ نارسایی مزمن قلبی

برای جبران عملکرد کاهش یافته قلب در نارسایی قلبی مزمن، سیستم اندوتلین علیه عامل ایجاد بیماری up-regulation پیدا می‌کند. به هر حال فعالیت طولانی مدت سیستم ET ممکن است منجربه تخریب عملکرد قلبی گشته و به‌عنوان مثال آریتمی و هیپرتروفی قلبی ایجاد نماید. لذا برای کاهش اثرات مضر اندوتلین، کاربرد مهارکننده‌های اندوتلین برای درمان این بیماری در آینده مدنظر می‌باشد. در مدل‌های بستن عروق کرونر رت، BQ123 تا حد زیادی سبب بهبود عملکرد قلبی شده است. پس از آن، در یک مطالعه بالینی کاربرد یک آنتاگونیست غیرانتخابی رسپتورهای ET_A و ET_B (bosentan) اثرات همودینامیک سودمندی در بیمارانی که از نارسایی قلبی مزمن رنج می‌بردند، نشان داده است. به علاوه در یک مطالعه بالینی دیگر انفوزیون داخل وریدی آنتاگونیست غیرانتخابی رسپتورهای ET (Tezosentan)، خیلی سریع و موثر سبب بهبود همودینامیک بیمارانی شده است که از نارسایی قلبی حاد جبران نشده رنج می‌بردند. این سئوال که آیا آنتاگونیست‌های رسپتور ET_B در درمان نارسایی قلبی مزمن سودمند خواهد بود یا خیر، همچنان باقی مانده است.

■ ازدیاد فشار خون

اهمیت سیستم ET در پاتوژنز هیپرتانسیون اولیه همچنان مورد اختلاف نظر است. ET در سلول‌های کلیوی مختلفی تولید شده و نقش مهمی در همودینامیک کلیوی و ترشح آب و نمک ادراری دارا می‌باشد و همین امر موید نقش ET در ازدیاد فشارخون کلیوی می‌باشد. علی‌رغم این امر، جزییات مکانیسم آن نامعلوم است.

نشان داده شده است که BQ123 و dorusentan آنتاگونیست‌های رسپتور ET_A، به‌صورت انتخابی سبب کاهش فشارخون متوسط شریانی در مدل‌های حیوانی می‌گردند و همچنین bosentan و SB2069670 آنتاگونیست‌های غیر انتخابی ET، سبب کاهش فشارخون در رت می‌گردند و این امر احتمالاً به علت کاهش مقاومت محیطی می‌باشد. بدون این‌که برون‌ده قلبی تغییر یافته باشد. اخیراً در بررسی‌های سیستمیک bossentan و darusentan کاهش قابل ملاحظه‌ای در فشارخون بیماران مبتلا به افزایش فشارخون گزارش شده است.

■ هیپرتانسیون ریوی

در هیپرتانسیون ریوی، بیان ژن ET-1 و رسپتورهای ET_A در بافت ریه افزایش یافته

است. BQ123 به‌صورت بارزی سبب بهبود شرایط پاتولوژیک در هیپرتانسیون ریوی در Rat می‌گردد. مشابه این حالت در افرادی که از هیپرتانسیون ریوی رنج می‌برند، bosentan به‌صورت اختصاصی سبب بهبود افزایش پاتولوژیک فشارخون شریانی ریه و افزایش ظرفیت فعالیت فرد می‌گردد. از این‌رو FDA، bosentan را به‌عنوان یک عامل درمانی در سال 2001 پذیرفت. یک گزارش اخیر مبنی بر پیگیری یکساله این ترکیب سودمندی و safty آن را در درمان هیپرتانسیون ریوی تایید می‌کند.

■ ملاحظات نهایی

طی ۱۵ سال به دنبال کشف اندوتلین، سئوالات مهم پایه‌ای پاسخ داده شده است، (شامل تشخیص هویت، کلونیزه کردن مولکولی ایزوفرم‌های ET، رسپتورهای ET و آنزیم مبدل ET) و همچنین توسعه مهارکننده‌های جدید ET به خوبی پیشرفت کرده است. شواهد زیادی حاکی از نقش مهم فیزیولوژیک و پاتوفیزیولوژیک ET در هموستاز قلبی ـ عروقی و سیستم‌های دیگری در بدن شامل کلیه، مجاری هوایی و عملکرد سیستم اندوکرین می‌باشند. علاوه بر این، موش‌هایی که در آن‌ها ژن‌های ET و رسپتورهای آن، knockout شده اطلاعات ارزشمندی را در رابطه با چند جنبه‌ای بودن سیستم اندوتلین فراهم کرده و زمینه جدیدی را در تحقیقات اندوتلین گشوده‌اند. با این وجود سئوالات بسیاری در زمینه جزییات مکانیسمی عملکرد ET در هموستاز عروقی و بیماری‌های عروقی همچنان مطرح است و نیز نقش ET در سیستم‌های دیگر غیر از سیستم قلبی ـ عروقی همچنان ناشناخته است. این سئوالات در آینده نزدیک باید به‌طور وسیعی مورد بررسی قرار بگیرند.

زیرنویس

* G Protein Coupled Receptor

منبع

Masak T. Historical Review: Endothelin. Trend Pharmacol Sci 2004; 25(4); 219-224.