

GABA_B-receptorok

Szerkezet, működés és klinikai jelentőség

Eduardo E. Benarroch,
MD

Levelezési cím: Dr. Benarroch:
benarroch.eduardo@mayo.edu

Eredeti megjelenés:
Neurology® 2012;
78:578–584

A γ -aminovajsav (GABA) a központi idegrendszer legfontosabb inhibitoros neurotranszmittere, és kulcsfontosságú szerepet játszik az idegsejtek működésének szabályozásában. A GABA hatását két különböző receptortípuson, az inotrop hatású GABA_A- és GABA_C-, illetve a metabotrop GABA_B-receptorokon keresztül fejt ki. A kloridcsatornákat képző és a gyors szinaptikus gátlásban szerepet játszó GABA_A- és GABA_C-receptorokkal ellentétben a GABA_B-receptorok guaninnukleotid-kötő (G) fehérjékkel kapcsolt receptorok, amelyek a kalcium- (Ca²⁺-) és a kálium- (K⁺-) csatornák működését szabályozzák, és mind preszinaptikus, mind lassú posztzinaptikus gátlást létrehozhatnak. A GABA_B-receptorok a központi idegrendszer számos területén megtalálhatóak. Szabályozzák a szinaptikus excitabilitást és plaszticitást a kérgi területeken, ritmusos aktivitást hoznak létre az agykérgi és thalamicus körökben, befolyásolják a gerinvelő és az agytörzs felé irányuló primer afferens ingerületek átkapcsolódását, valamint a dopaminerg és egyéb monoaminerg neuronok működését. Ezek a receptorok a korábbi feltételezések szerint szerepet játszanak az abszence rohamok és a γ -hidroxivajsav-toxicitás kialakulásában, és újabb elméletek szerint az autoimmun limbicus encephalitis jelentkezésében is. A baclofen az egyetlen, gyakorlatban is elérhető GABA_B-receptoragonista, amelyet a spasticitás, a dystonia és a neuropathiás fájdalom bizonyos típusainak kezelésében alkalmaznak. A GABA_B-receptorok ezenfelül a drogfüggőség, a szorongás és a visceralis fájdalom kezelésének célpontját is jelenthetik. A GABA_B-receptorok szerkezetét, működését és klinikai jelentőségét már részletesen tanulmányozták.¹⁻⁷

A GABA_B-RECEPTOROK SZERKEZETE ÉS DINAMIKÁJA Az alegységek összetétele.

A többi G-fehérjékkel kapcsolt receptorhoz hasonlóan a GABA_B-receptorok is rendelkeznek egy hét transzmembrán hélixből álló központi doménnel, amely a G-proteinhez történő csatlakozásért felelős. A G-proteinekhez kapcsolt receptorok közé tartoznak például a metabotrop glutamát-receptorok, a kalciumérzékelő receptorok és bizonyos ízérző receptorok. A receptorcsalád más tagjaihoz hasonlóan a GABA_B-receptor is heterodimer szerkezetű *in vivo*. Két alegységből, a GABA_{B1}- és a GABA_{B2}-alegy-

ségből épül fel^{3,8} (1. ábra). A GABA_{B1}-alegységben található egy nagy extracelluláris domén, amelyhez kötődik a GABA vagy egyéb ligand, például a baclofen; míg a GABA_{B2}-alegységhez csatlakozik a hatás létrejöttéért felelős G-fehérje. A GABA_B-receptorok aktivációjának hatására a két alegységen belül és azok között sorozatos konformációváltozások jönnek létre.⁹ Felmerült annak lehetősége, hogy az extracelluláris doménhez kötődő GABA hatására a GABA_{B1}-alegység kiváltja a GABA_{B1}- és GABA_{B2}-alegységek extracelluláris doménjeinek relatív elmozdulását, ami létrehozza a G-fehérjét aktiváló transzmembrándomén konformációjának változását.

A GABA_{B1}-alegységeknek két izoformája létezik, a GABA_{B1a} és a GABA_{B1b}, amelyek leginkább abban különböznek, hogy a GABA_{B1a}-alegységek amino-(N)-terminális régiójában megtalálható egy tandem extracelluláris doménpár, az úgynevezett sushi domének. Ezeknek a doméneknek stabil fehérjekötő szakaszai vannak, amelyek részt vesznek azokban a fehérje-fehérje kölcsönhatásokban, amelyek meghatározhatják a két izoforma különböző szinaptikus eloszlását és működését.⁴

Kinetika és fehérje-fehérje kölcsönhatások.

A GABA_{B1}-alegységeknek kölcsönhatásba kell lépniük a GABA_{B2}-alegységekkel ahhoz, hogy elérhessék a sejt felszínét. A GABA_{B1}-alegységek karboxi (C)-terminálisán található ER (endoplazmatikus reticulum) retenciós szignál visszatartja a GABA_{B1}-alegységeket az endoplazmatikus reticulumban, így megakadályozza azok felszíni megjelenését. Ez a retenciós jelzés inaktíválódik, ha a GABA_{B1}-alegység kapcsolatba kerül a GABA_{B2}-alegységgel, ami kiváltja a heteromer receptorok előre irányuló mozgását és beilleszkedését a membránba. A GABA_{B1} és GABA_{B2} receptoralegységek a receptor mozgásáért, rögzítéséért és a további jelátvitelért felelős számos extracelluláris és intracelluláris fehérjével kölcsönhatásba kerülnek (Táblázat).

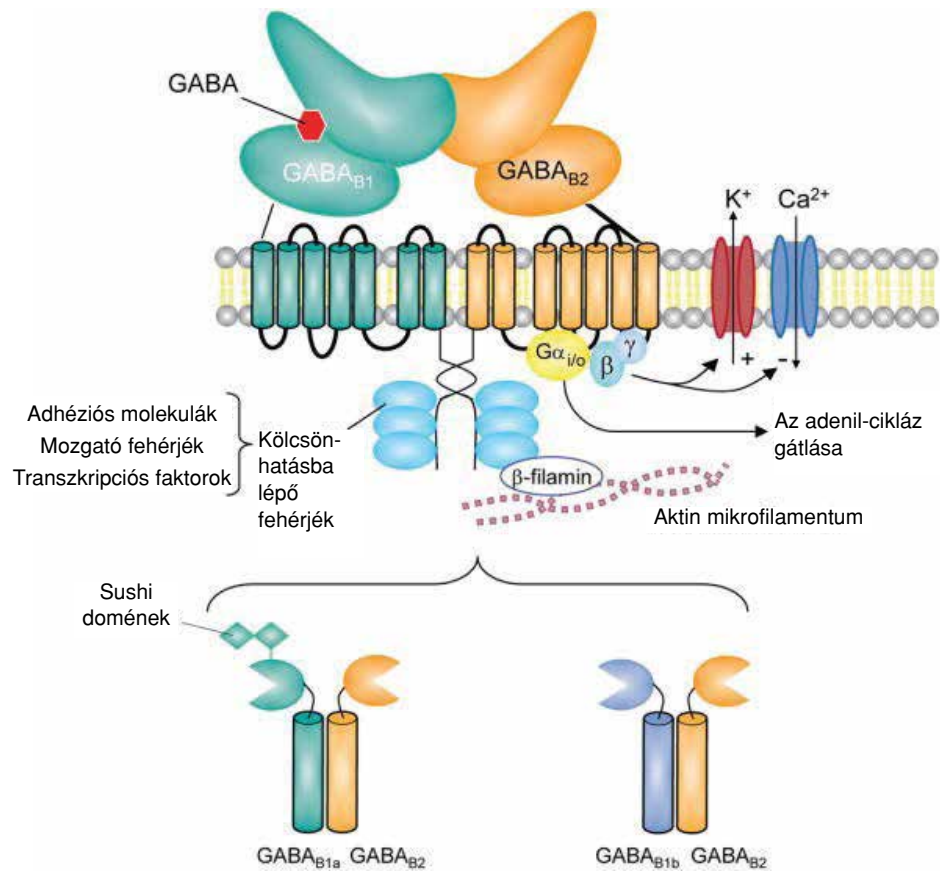
Eloszlás. A GABA_B-receptorok a központi és perifériás idegrendszerben egyaránt megtalálhatóak.³ A központi idegrendszeren belül elsősorban a neuronok felszínén helyezkednek el, legnagyobb mennyiségben az agykéregben, a thalamusmagokban, a kisagyban és az amygdalában. A GABA_B-receptorok ezenfelül nagy számban találhatók még a hippocampusban, a habenuában, a substantia

RÖVIDÍTÉSEK

cAMP=(cyclic adenosine monophosphate) ciklikus adenozin-monofoszfát; **ER**=endoplazmatikus reticulum; **GABA**=(γ -aminobutyric acid) γ -aminovajsav; **GAT**=(γ -aminobutyric acid transporters) γ -aminovajsav-transzporterek; **PKA**=proteinkináz-A; **RT**=reticularis thalamicus; **SCLC**=(small-cell lung cancer) kissejtes tüdőrák; **TC**=thalamocorticalis.

Érdeklőségek: A szerző nem számol be érdeklőségekről.

1. ábra A GABA_B-receptorok alegységeinek összeállítása és szerkezete



Az egyéb G-fehérjéhez kapcsolt receptorhoz hasonlóan a GABA_B-receptoroknak is van egy hét transzmembrán hélixből álló centrális doménje. A GABA_B-receptor egy GABA_{B1}- és GABA_{B2}-alegységekből álló obligát heterodimer. A GABA_{B1}-alegység egy nagy extracelluláris domént tartalmaz, amely a GABA megkötéséért felelős, a GABA_{B2}-alegység csatlakozik a hatás létrejöttéért felelős G-fehérjéhez. A GABA_{B1}-alegységeknek két izoformája létezik, a GABA_{B1a} és a GABA_{B1b}, amelyek leginkább abban különböznek, hogy a GABA_{B1a}-alegységekben megtalálható egy tandem extracelluláris doménpár, az úgynevezett sushi domének. A GABA_{B1}- és a GABA_{B2}-receptoralegységek a receptor mozgatásáért, rögzítéséért és a további jelátvitelért felelős számos extracelluláris és intracelluláris fehérjével kapcsolatba kerülnek. A GABA_B-receptorok elsősorban a G_{i/o} fehérjékhez kapcsolódnak és döntően inhibitoros hatást fejtenek ki a preszinaptikus feszültségfüggő Ca²⁺-csatornák gátlásával, a posztzinaptikus K⁺-csatornák aktiválásával és az adenil-cikláz gátlásával.

nigrában, a ventralis tegmentalis területen, a nucleus accumbensben, a globus pallidusban, a hypothalamusban, valamint a gerincvelő ventralis és dorsalis szarvaiban. A perifériás idegrendszeren belül az autonóm ganglionokban és bizonyos visceralis szövetekben, például a gyomorban, a bélben, a szívben és a lépben találhatóak meg a GABA_B-receptorok.^{2,3}

A GABA_B-receptorok preszinaptikusan, posztzinaptikusan és az extraszinaptikus membránokban helyezkedhetnek el (2. ábra). Transzgenikus egereken végzett vizsgálatok azt mutatják, hogy a GABA_{B1a}- és GABA_{B1b}-alegységeket tartalmazó izoformák szinaptikus eloszlása, elhelyezkedése, működése és gyógyszeres tulajdonságai különböznek.⁴ Általánosságban elmondható, hogy a GABA_{B1a} izoforma a glutamáterg terminálisokon található meg, míg a GABAerg terminálisokon mind a GABA_{B1a}, mind a GABA_{B1b} izoformák jelen vannak. A posztzinaptikus GABA_B-receptorok esetében, a sejtípustól függően, GABA_{B1a}- és GABA_{B1b}-alegység is állhat a GABA_{B2}-alegység mellett. A GABA_{B1a}- és GABA_{B1b}-alegységek kifejeződésének térbeli és időbeli különbségei rávilágítanak a transzkripció külön szabályzására és felvetik pontosan elkülöníthető funkcionális szerepek létezésének lehetőségét.

A GABA_B-receptorok jelátviteli mechanizmusa. A GABA_B-receptorok elsősorban a G_{i/o} fehérjékhez kap-

csolódnak és döntően inhibitoros hatást fejtenek ki a preszinaptikus feszültségfüggő Ca²⁺-csatornák gátlásával, a posztzinaptikus K⁺-csatornák aktiválásával és az adenil-cikláz gátlásával.^{2-4,8} Ezeknek a receptoroknak a működését foszforiláció¹⁰ vagy a hozzájuk kapcsolódó fehérjékkel kialakuló kölcsönhatások^{11,12} szabályozzák.

A preszinaptikus GABA_B-receptorok a G_{i/o} Gβγ-alegységen keresztül gátolják az N-típusú (Ca_v2.2) vagy a P/Q típusú (Ca_v2.1) Ca²⁺-csatornák működését, ami a neurotranszmitterek felszabadulásának gátlását eredményezi. Ezek a receptorok jelen vannak az idegsejtek GABAerg-végződésein (autoreceptorok) és a glutaminerg vagy egyéb végződéseken (heteroreceptorok). A posztzinaptikus GABA_B-receptorok, szintén a Gβγ-alegységek útján, többfajta K⁺-csatorna megnyílását váltják ki, és többek között a befelé egyenirányító (inward rectifier) K⁺-csatornák (Kir3) megnyílásával hiperpolarizációt, késői inhibitoros posztzinaptikus potenciálokhoz hoznak létre. A GABA_B-receptorok emellett aktiválhatják a preszinaptikus Kir3-csatornákat is, és gátolhatják a posztzinaptikus L típusú Ca²⁺-csatornákat, valamint bizonyos idegsejtekben, például a thalamocorticalis neuronokban, a hiperpolarizáció és a T típusú feszültségfüggő Ca²⁺-csatornák gátlásának megszüntetésével, lassú oszcilláló bursaktivitást hozhatnak létre. Az ioncsatornákra gyakorolt közvetlen hatásokon túl a GABA_B-receptorok a G_{i/o}-fe-

Táblázat	A GABA _B -receptorokkal kölcsönhatásba lépő fehérjék	
Kölcsönhatásba lépő fehérjék	GABA _{B1} -alegység	GABA _{B2} -alegység
„Scaffolding” fehérjék (adapter-, vázfehérjék)	14-3-3	MUPP-1
	Tamalin	NSF
Rögzítő fehérjék	Fibulin (extracelluláris mátrixfehérje)	β-filamin (az aktinhoz kötődésért felelős)
Transzkripciós faktorok	ATF-4	gadd153/CHOP

Rövidítések: ATF-4 = aktiváló transzkripciós faktor 4; GABA = γ-aminovajsav; gadd153/CHOP = (growth arrest- and DNA damage-inducible gene 153) növekedésmegállás és DNS-károsodás indukálható gén 153; MUPP-1 = multi-PDZ domén protein 1; NSF = N-etilmaleimid-szenzitív faktor.

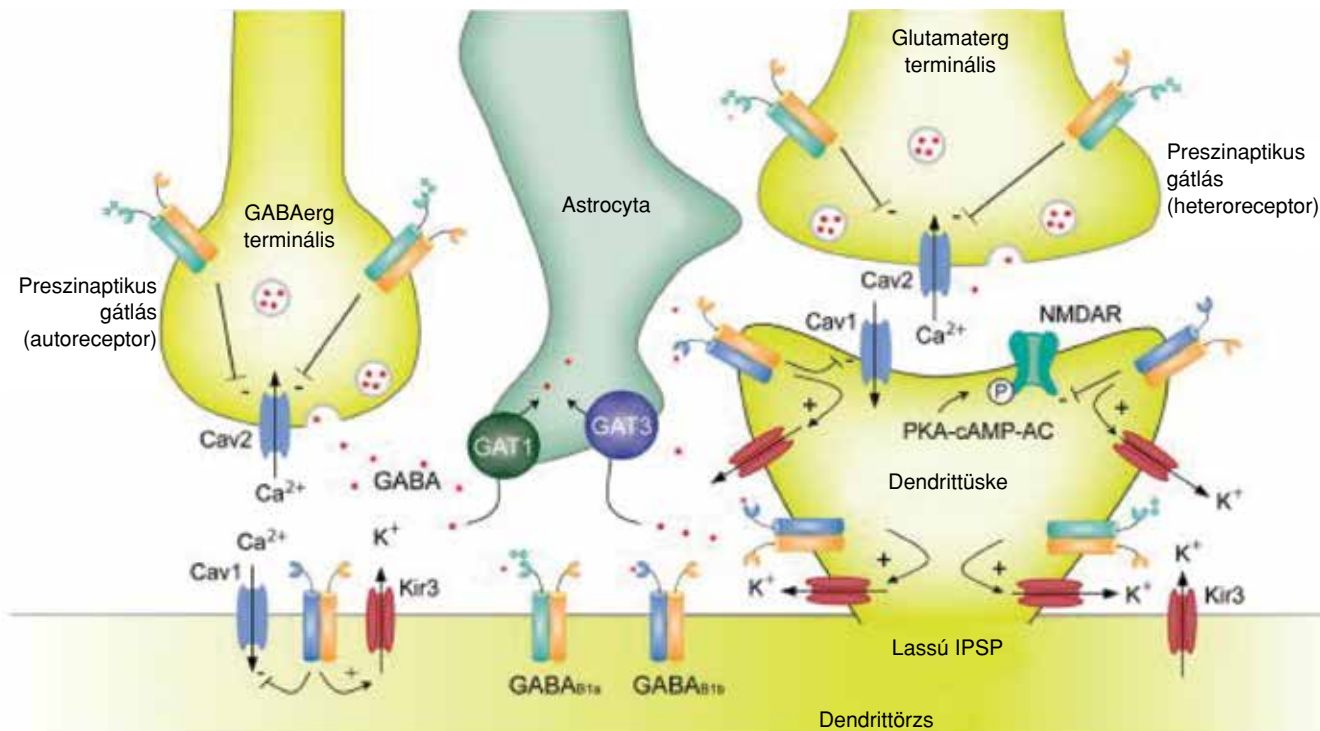
hérje α-alegysége útján gátolják az adenil-cikláz enzimet és ezáltal a ciklikus adenosin-monofoszfát (cAMP)–protein-kináz A (PKA) jelátviteli utat. Ugyanakkor a GABA_B-receptorok stimulálhatással is lehetnek a cAMP-szintre.^{2-4,8}

SUBCELLULARIS ELHELYEZKEDÉS ÉS MŰKÖDÉS A legtöbb GABA_B-receptor a felszabadulás helyétől távol helyezkedik el, azonban nagy affinitással köti meg a GABA-molekulákat. Míg az excitátoros idegvégződéseken elhelyezkedő preszinaptikus GABA_B-receptorokat a környezeti koncentrációban jelen lévő GABA tónusosan aktiválhatja,¹³ a dendritörzseken és a tükéken található GABA_B-receptorok a szomszédos

GABAerg-szinapszisokból származó GABA-molekulákat kötik, és aktiválódásukhoz szükséges lehet a GABAerg neuronok populációjának szimultán aktiválódása. A GABA felszabadulását követő GABA_B-receptor-aktiváció mértékét a GABA diffúziója és az astrocytákon jelen lévő GABA-transzportereken (GAT) keresztül történő felvétel határozhatja meg.¹⁴ A GAT1 preszinaptikusan jelenik meg, és a szinapszisok közelében szabályozza a GABA-szintet, valamint módosíthatja az inhibitoros poszt-szinaptikus áramok csúcsamplitúdóját. A GAT3 szintén a distalis extraszinaptikus régiókban található meg, és működése révén megakadályozza a GABA diffúzióját az extraszinaptikus régiók felé.¹⁴ A GABA_B-receptorok és a glutaminerg szinapszisok közeli kapcsolata a preszinaptikus és poszt-szinaptikus területeken felveti annak lehetőségét, hogy a szinaptikus ingerlés és gátlás szoros kapcsolatban áll egymással.

Preszinaptikus gátlás. Preszinaptikus GABA_B-receptorok kimutathatók az extraszinaptikus membránban és esetenként a preszinaptikus membrán területén, ahol általában az aktív zóna közelében helyezkednek el. Ezek a receptorok a feszültségfüggő Ca²⁺-csatornák (Cav2) aktivitásának csökkentésével és a felszabadulás mechanizmusának közvetlen gátlásával akadályozzák meg a neurotranszmitterek exocytosisát; a GABA_B-receptorok aktiválása a tartós aktivitás ideje alatt a cAMP-szint csökkentésével megakadályozza a szinaptikus hólyagok szinaptikus membrán alatti összegyűlését („besorozás”).⁷

2. ábra A GABA_B-receptorok subcellularis elhelyezkedése és működése



A GABA_B-receptorok preszinaptikusan, poszt-szinaptikusan és az extraszinaptikus membránokban helyezkedhetnek el. Általánosságban elmondható, hogy a GABA_{B1} izoforma a glutamaterg terminálisokon található meg, míg a GABA_{B1a} mind a GABA_{B1a}, mind a GABA_{B1b} izoformák jelen vannak. A poszt-szinaptikus GABA_B-receptorok a sejttestpustól függően akár GABA_{B1a}, akár GABA_{B1b} alegységből állhatnak. A preszinaptikus GABA_B-receptorok a G_{i/o} Gβγ-alegységén keresztül gátolják az N típusú (Ca_v2.2) vagy a P/Q típusú (Ca_v2.1) Ca²⁺-csatornák működését, ami a neurotranszmitterek felszabadulásának gátlását eredményezi. A preszinaptikus GABA_B-receptorok a GABAerg terminálisokban autoreceptorokként, a glutamaterg és egyéb terminálisokban pedig heteroreceptorokként működnek. A poszt-szinaptikus GABA_B-receptorok, szintén a Gβγ-alegységek útján, kiváltják számos K⁺-csatorna kinyílását, különös tekintettel a befelé irányuló egyirányú áramlást létrehozó K⁺-csatornára (Kir3 – inward rectifying K⁺ channels), aminek következtében hiperpolarizáció és lassú inhibitoros poszt-szinaptikus potenciálok (IPSP – inhibitory postsynaptic potentials) jelentkeznek. A dendrittüskéken elhelyezkedő GABA_B-receptorok a glutamát által kiváltott szinaptikus árammal ellentétesen hatnak; elősegítik az NMDA-receptorok feszültségfüggő gátlását, gátolják az NMDA-receptorok foszforilációjához és felfelé szabályozásához szükséges foszforilát A-aktivitást és gátolják a feszültségfüggő Ca²⁺-csatornákat. A GABA felszabadulását követő GABA_B-receptor-jelátvitel mértékét a GABA diffúziója és az astrocytákon megjelenő GABA-transzportereken (GAT) keresztül történő felvétel alapján határozhatjuk meg. A GAT1 preszinaptikusan jelenik meg, a GAT3 pedig szintén a distalis extraszinaptikus régiókban található meg. AC = adenil-cikláz; cAMP = ciklikus adenosin-monofoszfát.

Posztszinaptikus gátlás. A posztszinaptikus GABA_B-receptorok és a hatás kialakulásáért felelős képletek, a Kir3-csatornák lipidtutajcsoportokkal rendelkező jelátviteli komplexumokat alakítanak ki a dendritörzsekben és a dendrittüskék nyakán.¹⁵ A dendritörzsek a gátló szinapszisok végződésének helyei, míg az excitátoros glutaminerg szinapszisok többsége a tüskékhez kapcsolódik. A GABA_B-receptorok egyenesen oszlanak el a dendritörzsekben, ahol aktivációjuk a K⁺-membrán konduktanciájának fokozásával és hiperpolarizáció kiváltásával késlelteti vagy gátolja a visszafelé terjedő akciós potenciálokat, így csökkentheti az akciós potenciál létrejöttének valószínűségét az axondombon.

A dendrittüskéken elhelyezkedő a GABA_B-receptorok a glutamát által kiváltott szinaptikus árammal ellentétben hatnak.⁷ A piramisjelek dendrittüskéiben elsősorban a GABA_{B1b} izoforma felelős a Kir3 aktiválásáért és a feszültségfüggő Ca²⁺-csatornák gátlásáért. Ezek a receptorok számos mechanizmussal akadályozhatják a glutaminerg szinapszisok szinaptikus plaszticitását (hosszú távú potenciáció): elősegítik az NMDA-receptorok feszültségfüggő magnézium- (Mg²⁺-) blokkját, gátolják az NMDA-receptorok foszforilációjához és felfelé szabályozásához szükséges foszforiláz-A-aktivitást, és gátolják a feszültségfüggő Ca²⁺-csatornákat.¹⁶

A neuronhálózat oszcillációjának szabályozása. Az egyes szinapszisokra gyakorolt hatásokon kívül a GABA_B-receptorok a neuronhálózatok oszcillációs aktivitását is szabályozzák. A corticalis hálózatok aktivitása spontán hullámzik a nyugodt, „alacsony aktivitású” és az aktív, „magas aktivitású” állapotok között. A „magas aktivitású” állapotot a helyi hálózatokon belüli ismételt ingerlés váltja ki, amelyet a GABA által közvetített szinaptikus ingerület képes be- vagy kikapcsolni. A GABA_B-receptorok aktiválása hozzájárul a „magas aktivitású” állapot leállításához¹⁷ és *in vivo* gátolja a magas frekvenciájú (γ) oszcillációkat.¹⁸

Ezzel ellentétben, a thalamocorticalis hálózatokban a GABA_B-receptorok alacsony frekvenciájú oszcillátoros aktivitást hozhatnak létre. Ezek a hálózatok reciprok módon kapcsolt GABAerg reticulothalamicus és glutamaterg thalamocorticalis thalamicus neuronokból állnak.¹⁹ A reticulothalamicus neuronokból érkező inhibitoros GABAerg-ingerületek a thalamocorticalis neuronok hiperpolarizációját váltják ki, ami megszünteti a T típusú (Ca_v3) feszültségfüggő Ca²⁺-csatornák gátlását és ezen sejtekben posztinhibitoros „rebound” akciós potenciál-kitöréseket vált ki. *In vitro* vizsgálatok azt igazolták, hogy a thalamocorticalis területre érkező ingerületek mintázatának változása alapján különböző mértékben aktiválódó thalamicus GABA_A- és a GABA_B-receptorok beállíthatják a thalamocorticalis hálózatok oszcillációjának frekvenciáját. A GABA_A-receptorok által mediált gátlás orsókra emlékeztető, 6–10 Hz-es frekvenciájú thalamocorticalis oszcillációkat vált ki, míg a GABA_B-receptorok stimulálása tipikus absence rohamokra emlékeztető 3–4 Hz-es paroxysmalis oszcillációt hoz létre.²⁰

KLINIKAI ÖSSZEFÜGGÉSEK A működőképes GABA_B-receptorokkal nem rendelkező, genetikailag módosított, úgynevezett „knockout” egereknél spontán epilepsziás rohamok alakulnak ki, amelyek következtében korai halál, csökkent fájdalomküszöb, új környezetben fokozott mozgási aktivitás és kognitív zavarok alakulnak ki.²¹ Ezek az eredmények azt mutatják, hogy ezek a receptorok fontos szerepet játszanak a fiziológiai idegrendszeri működés szabályozásában. A hatások egy részét és azok következményeit az alábbiakban mutatjuk be. A közelmúltban született egy összefoglaló közlemény a klinikai gyakorlatban hozzáférhető egyetlen GABA_B-receptoragonista, a baclofen jótékony hatásáról a neuropathias fájdalom, a spasticitás és a dystonia kezelésében,⁶ ezért ezekkel itt nem foglalkozunk részletesen.

Absence rohamok. A thalamusban kimutatható, fokozott GABA_B-mediált inhibitoros posztszinaptikus aktivitás fontos szerepet játszik a generalizált absence epilepszia patogenezisében. A thalamusban megfigyelhető oszcillációhoz kapcsolódó, alacsony frekvenciájú (~3 Hz), absence rohamokra jellemző tüskeshullám-kisülések a thalamocorticalis neuronok GABA_B-receptorok által létrehozott, lassú hiperpolarizációját tükrözhetik.^{19,20} Az absence epilepszia állatkísérletes modelljeiben a GABA_B-receptoragonisták fokozzák, az antagonisták csökkentik a rohamaktivitást.²² Ennek tipikus példája a T-típusú Ca²⁺-csatorna β -alegységében mutációt hordozó *ll/ll* letargiás egér; ebben a fenotípusban a GABA_B-receptor-kötődésért felelős területek upregulációja következik be.²³

Az astrocytákon található GAT1-transzporterek és még inkább a GAT3-transzporterek aktivitása kritikus fontosságú a GABA diffúziójának korlátozásában és a thalamusban található extraszinaptikus GABA_B-receptorok aktiválásának megakadályozásában.¹⁴ Rágcsálókban a GAT blokkolása fokozza a thalamus rohamtevékenységét.²² Emberekben a GAT-gátló szerek, például a tiagabin, az absence epilepszia fellángolását okozzák.²⁴

Temporalis lebeny epilepszia hajlam. A GABA_B-receptor-hiányos egerek fenotípusára jellemzőek a spontán epilepsziás rohamok, például sporadikus absence típusú rohamok, amelyek elektrofiziológiailag és megjelenésükben is különböznek az *ll/ll* egerekben észlelhető szokásos absence rohamoktól.²¹ A GABA_B-jelátvitel hiánya lehet az alapja a clonusos rohamoknak *weaver* egerekben is, amelyek a *Kir3.2* K⁺-csatorna génjében hordoznak egy olyan mutációt, ami a GABA_B-receptorok által mediált posztszinaptikus gátlás elvesztéséhez vezet.²⁵ *In vitro* vizsgálatok azt igazolták, hogy a moharostokon elhelyezkedő preszinaptikus GABA_B-receptorok megakadályozzák a roham terjedését a hippocampusban.²⁶ A *GABA_{B(1)}* polimorfizmusa, a G1465A, egyes vizsgálatok szerint szintén temporalis lebeny epilepszia hajlamot okozhat.²⁷ Egy másik, han etnikumú kínaiak bevonásával végzett vizsgálat nem igazolta ezt az eredményt, viszont azt mutatta, hogy a *GABBR2* gén gyakori genetikai variánsai hozzájárulhatnak a mesialis temporalis lebeny epilepszia kockázatának fokozódásához ebben a populációban.²⁸

Limbicus encephalitis. A közelmúltban beszámoltak GABA_B-receptor-ellenes antitestek jelenlétéről limbicus

encephalitisben szenvedő betegek körében.²⁹ Ebben a vizsgálatban mind a 15 betegnél korai és feltűnő epilepsziás rohamok jelentkeztek, amelyek legtöbbjük esetében a temporális lebenyből indultak ki, és a betegeknek (főként IgG1 alosztályba tartozó) antitestek voltak kimutathatók a GABA_{B1}-alegységekkel szemben, amelyek mind a szinaptikus, mind az extraszinaptikus receptorokban megtalálhatóak voltak. Hét beteg daganatos betegségben szenvedett, öt betegnek kissejtes tüdőrákja volt. Immunterápiát és a rákbetegség kezelését követően a betegek neurológiai állapota javult.²⁹ Egy friss vizsgálat azt igazolta, hogy a GABA_B-receptor elleni antitestek kimutathatóak lehetnek azoknál a betegeknek, akik kissejtes tüdőrákkal összefüggő limbicus encephalitisben szenvednek és az egyéb onkoneurális antitestekre szeronegatívnak bizonyulnak.³⁰

Fájdalom. A GABA_B-receptoragonista baclofen az akut és krónikus neuropathiás fájdalomra vonatkozó kísérleti modellekben, valamint az emberi fájdalomszindrómákban, például trigeminus neuralgiában,^{31,32} valamint motoros zavarokban, például spasticitasban és dystoniában³³ igazoltan antinociceptív hatású. Ezek a hatások valószínűleg a spinális és a supraspinális GABA_B-receptorok közvetítésével, preszinaptikus és posztzinaptikus mechanizmusokon keresztül jönnek létre. A baclofen legrészletesebben leírt antinociceptív hatása a preszinaptikus gátlás; kísérletes bizonyítékok arra utalnak, hogy a GABA_{B1a}-alegységeket tartalmazó preszinaptikus receptorok elsősorban a C-rostok által közvetített nociceptív ingereket gátolják a glutamát és a neuropeptidok felszabadulásának gátlásával.³⁴ Mindemellett, GABA_{B1b}-alegységeket tartalmazó posztzinaptikus GABA_B-receptorok a dorsalis szarvban elhelyezkedő idegsejtek sejttestjében és dendritjeiben is megtalálhatóak és szabályozzák azok tulajdonságait és excitabilitását: a GABA_B-receptorok aktivációja a Ki3-csatornák aktiválásával és az ilyen sejtek platópotenciáljának alapjául szolgáló L típusú csatornák gátlásával posztzinaptikus gátlást hoznak létre; ezek a potenciálok felelősek a gerincvelőbe bejutó és onnan ki jutó ingerületek felerősítéséért.³⁵

Motoros zavarok. A gerincvelő-sérülés következtében kialakuló spasticitas kapcsolatba hozható a motoneuronokban jelentkező tartós, erős, feszültségfüggő depolarizáló nátrium- (Na⁺) és Ca²⁺-árammal, ami a tartós áramok létrehozásához elég hosszú ideig tartó excitátoros posztzinaptikus potenciálok révén, elhúzódó reflexek és izomgörcsök kialakulásához vezet. Egy gerincvelő-sérülést bemutató kísérleti modellben az alacsony dózisu baclofen a preszinaptikus területen hatva mind a mono-szinaptikus, mind a polyszinaptikus reflexeket gátolta.³⁶

Míg a gerincvelői mechanizmusok megmagyarázzák a baclofen jótékony hatását a dystonia kezelésében, bizonyítékok vannak arra nézve, hogy a GABA_B-receptorok szabályozzák a glutaminerg és GABAerg szinaptikus ingerületátvitelt a striatumban, globus pallidumban és a subthalamicus magvakban, mind preszinaptikus, mind posztzinaptikus szinten.^{37–40} MPTP majmokkal végzett vizsgálatok alapján a GABA_B-receptorok működésének

változása hozzájárulhat a parkinsonos állapotokban a globus pallidusban megfigyelhető burstaktivitáshoz.⁴¹

KITEKINTÉS A GABA_B-receptorok fontos szabályozóhatást fejtenek ki számos idegrendszeri hálózatban, és működészavaruk epilepszia, valamint kognitív és viselkedészavarok kialakulásához vezethet. Míg a baclofen bizonyítottan jótékony hatású a spasticitas, a dystonia és a neuropathiás fájdalom bizonyos formáinak kezelésében,^{6,31} arra is vannak bizonyítékok, hogy a GABA_B-receptoragonistáknak a drogfüggőség,⁴² a gastrooesophagealis refluxbetegség⁴³ és a visceralis fájdalom⁴⁴ kezelésében is lehet terápiás hatása. A GABA_B-receptorok klónozása lehetővé tette az alloszterikus GABA_B-receptorvegyületek azonosítását, ami tovább tágíthatja a terápiás felhasználás spektrumát.^{3,45}

IRODALOM

1. Bowerly NG, Bettler B, Froestl W, et al. International Union of Pharmacology: XXXIII: mammalian gammaaminobutyric acid(B) receptors: structure and function. *Pharmacol Rev* 2002;54:247–264.
2. Nicoll RA. My close encounter with GABA(B) receptors. *Biochem Pharmacol* 2004;68:1667–1674.
3. Bettler B, Kaupmann K, Mosbacher J, Gassmann M. Molecular structure and physiological functions of GABA(B) receptors. *Physiol Rev* 2004;84:835–867.
4. Ulrich D, Bettler B. GABA(B) receptors: synaptic functions and mechanisms of diversity. *Curr Opin Neurobiol* 2007;17:298–303.
5. Pinard A, Seddik R, Bettler B. GABAB receptors: physiological functions and mechanisms of diversity. *Adv Pharmacol* 58:231–255.
6. Bowerly NG. Historical perspective and emergence of the GABAB receptor. *Adv Pharmacol* 2010;58:1–18.
7. Chalifoux JR, Carter AG. GABAB receptor modulation of synaptic function. *Curr Opin Neurobiol* 2011;21:339–344.
8. Emson PC. GABA(B) receptors: structure and function. *Prog Brain Res* 2007;160:43–57.
9. Rondard P, Goudet C, Kniazeff J, Pin JP, Prezeau L. The complexity of their activation mechanism opens new possibilities for the modulation of mGlu and GABAB class C G protein-coupled receptors. *Neuropharmacology* 2010;60:82–92.
10. Kuramoto N, Wilkins ME, Fairfax BP, et al. Phosphodependent functional modulation of GABA(B) receptors by the metabolic sensor AMP-dependent protein kinase. *Neuron* 2007;53:233–247.
11. Pontier SM, Lahaie N, Ginham R, et al. Coordinated action of NSF and PKC regulates GABAB receptor signaling efficacy. *Embo J* 2006;25:2698–2709.
12. Balasubramanian S, Fam SR, Hall RA. GABAB receptor association with the PDZ scaffold Mupp1 alters receptor stability and function. *J Biol Chem* 2007;282:4162–4171.
13. Scanziani M. GABA spillover activates postsynaptic GABA(B) receptors to control rhythmic hippocampal activity. *Neuron* 2000;25:673–681.
14. Beenhakker MP, Huguenard JR. Astrocytes as gatekeepers of GABAB receptor function. *J Neurosci* 2010;30:15262–15276.
15. Padgett CL, Slesinger PA. GABAB receptor coupling to G-proteins and ion channels. *Adv Pharmacol* 2010;58:123–147.
16. Chalifoux JR, Carter AG. GABAB receptor modulation of voltage-sensitive calcium channels in spines and dendrites. *J Neurosci* 2011;31:4221–4232.
17. Mann EO, Kohl MM, Paulsen O. Distinct roles of GABA(A) and GABA(B) receptors in balancing and terminating persistent cortical activity. *J Neurosci* 2009;29:7513–7518.

18. Brown JT, Davies CH, Randall AD. Synaptic activation of GABA(B) receptors regulates neuronal network activity and entrainment. *Eur J Neurosci* 2007;25:2982–2990.
19. McCormick DA, Contreras D. On the cellular and network bases of epileptic seizures. *Annu Rev Physiol* 2001;63:815–846.
20. Blumenfeld H, McCormick DA. Corticothalamic inputs control the pattern of activity generated in thalamocortical networks. *J Neurosci* 2000;20:5153–5162.
21. Schuler V, Luscher C, Blanchet C, et al. Epilepsy, hyperalgesia, impaired memory, and loss of pre- and postsynaptic GABA(B) responses in mice lacking GABA(B1). *Neuron* 2001;31:47–58.
22. Liu Z, Vergnes M, Depaulis A, Marescaux C. Involvement of intrathalamic GABA(B) neurotransmission in the control of absence seizures in the rat. *Neuroscience* 1992;48:87–93.
23. Hosford DA, Lin FH, Wang Y, et al. Studies of the lethargic (lh/lh) mouse model of absence seizures: regulatory mechanisms and identification of the lh gene. *Adv Neurol* 1999;79:239–252.
24. Vinton A, Kornberg AJ, Cowley M, Matkovic Z, Kilpatrick C, O'Brien TJ. Tiagabine-induced generalised non convulsive status epilepticus in patients with lesional focal epilepsy. *J Clin Neurosci* 2005;12:128–133.
25. Slesinger PA, Stoffel M, Jan YN, Jan LY. Defective gamma-aminobutyric acid type B receptor-activated inwardly rectifying K⁺ currents in cerebellar granule cells isolated from weaver and Girk2 null mutant mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:12210–12217.
26. Chandler KE, Princivalle AP, Fabian-Fine R, Bowery NG, Kullmann DM, Walker MC. Plasticity of GABA(B) receptor-mediated heterosynaptic interactions at mossy fibers after status epilepticus. *J Neurosci* 2003;23:11382–11391.
27. Gambardella A, Manna I, Labate A, et al. GABA(B) receptor 1 polymorphism (G1465A) is associated with temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2003;60:560–563.
28. Wang X, Sun W, Zhu X, et al. Association between the gamma-aminobutyric acid type B receptor 1 and 2 gene polymorphisms and mesial temporal lobe epilepsy in a Han Chinese population. *Epilepsy Res* 2008;81:198–203.
29. Lancaster E, Lai M, Peng X, et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol* 2010;9:67–76.
30. Boronat A, Sabater L, Saiz A, Dalmau J, Graus F. GABA(B) receptor antibodies in limbic encephalitis and anti-GAD-associated neurologic disorders. *Neurology* 2011;76:795–800.
31. Bowery NG. GABA(B) receptor: a site of therapeutic benefit. *Curr Opin Pharmacol* 2006;6:37–43.
32. Goudet C, Magnaghi V, Landry M, Nagy F, Gereau RW, Pin JP. Metabotropic receptors for glutamate and GABA in pain. *Brain Res Rev* 2009;60:43–56.
33. Brennan PM, Whittle IR. Intrathecal baclofen therapy for neurological disorders: a sound knowledge base but many challenges remain. *Br J Neurosurg* 2008;22:508–519.
34. Riley RC, Trafton JA, Chi SI, Basbaum AI. Presynaptic regulation of spinal cord tachykinin signaling via GABA(B) but not GABA(A) receptor activation. *Neuroscience* 2001;103:725–737.
35. Voisin DL, Nagy F. Sustained L-type calcium currents in dissociated deep dorsal horn neurons of the rat: characteristics and modulation. *Neuroscience* 2001;102:461–472.
36. Li Y, Li X, Harvey PJ, Bennett DJ. Effects of baclofen on spinal reflexes and persistent inward currents in motoneurons of chronic spinal rats with spasticity. *J Neurophysiol* 2004;92:2694–2703.
37. Shen KZ, Johnson SW. Presynaptic GABA(B) receptors inhibit synaptic inputs to rat subthalamic neurons. *Neuroscience* 2001;108:431–436.
38. Chen L, Chan SC, Yung WH. Rotational behavior and electrophysiological effects induced by GABA(B) receptor activation in rat globus pallidus. *Neuroscience* 2002;114:417–425.
39. Kaneda K, Kita H. Synaptically released GABA activates both pre- and postsynaptic GABA(B) receptors in the rat globus pallidus. *J Neurophysiol* 2005;94:1104–1114.
40. Chen L, Wang HT, Han XH, Li YL, Cui QL, Xie JX. Behavioral and electrophysiological effects of pallidal GABA(B) receptor activation and blockade on haloperidol-induced akinesia in rats. *Brain Res* 2008;1244:65–70.
41. Galvan A, Hu X, Smith Y, Wichmann T. Localization and pharmacological modulation of GABA-B receptors in the globus pallidus of parkinsonian monkeys. *Exp Neurol* 2011;229:429–439.
42. Filip M, Frankowska M. GABA(B) receptors in drug addiction. *Pharmacol Rep* 2008;60:755–770.
43. Cange L, Johnsson E, Rydholm H, et al. Baclofen-mediated gastro-oesophageal acid reflux control in patients with established reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:869–873.
44. Lindstrom E, Brusberg M, Ravnfjord A, et al. Oral baclofen reduces visceral pain-related pseudo-affective responses to colorectal distension in rats: relation between plasma exposure and efficacy. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:652–662.
45. Marshall FH, Foord SM. Heterodimerization of the GABA(B) receptor-implications for GPCR signaling and drug discovery. *Adv Pharmacol* 2010;58:63–91.

Fordította: Dr. Szűcs Regina