

Vplyv simvastatínovej terapie na odumieranie buniek nekrózou a apoptózou: úloha pleiotropného pôsobenia

Tomáš Rajtík¹, Adrián Szobi¹, Tatiana Ravingerová², Lucia Mesárošová³,
Peter Křenek¹, Pavel Švec¹, Adriana Adameová¹

¹Farmaceutická fakulta, UK, Odbojárov 10, 832 32, Bratislava, ²Ústav pre výskum srdca, SAV, Dúbravská cesta, Bratislava, ³Jesseniova lekárska fakulta UK, Sklabinská, Martin
tomi.rajco@gmail.com

Statíny majú okrem priameho hypolipidemického účinku aj iné tzv. pleiotropné účinky, avšak ich mechanizmy nie sú doposiaľ podrobne preskúmané. V predchádzajúcich štúdiách bolo preukázané, že statíny môžu ovplyvňovať odumieranie buniek pôsobením viacerých mechanizmov, napríklad priamou antioxidačnou, protizápalovou a antitrombotickou aktivitou. Ca²⁺/kalmodulín závislá proteinkináza II (CaMKII) sa podieľa na regulácii vápnikovej homeostázy a týmto mechanizmom ovplyvňuje aj patologické stavy ako sú apoptóza, fibróza a kardiomyopatie. V signálnej dráhe apoptózy zohrávajú okrem iného dôležitú úlohu kaspázy, ktoré pôsobia proapopticky a proteín Bcl-2, ktorý inhibíciou kaspáz naopak zabraňuje odumieraniu buniek.

U normocholesterolemických potkanov rodu Wistar sme sledovali vplyv simvastatínovej premedikácie (10 mg/kg, 7 dní) na odumieranie myokardiálneho tkaniva nekrózou a apoptózou.

Srdcia potkanov perfundovaných podľa Langendorffa sme vystavili 30 min ischemií a 2h reperfúzií a veľkosť infarktového ložiska sme stanovili tetrazóliovým farbením. Množstvo proteínov CaMKII δ , antiapoptického proteínu Bcl-2 a kaspázy-3 sme stanovili vo vzorkách ľavej komory myokardu metódou SDS-Page a Western blotting.

Základné biometrické parametre (hmotnosť tela, ľavej komory) sa medzi jednotlivými skupinami potkanov nelíšili. Týždňová premedikácia simvastatínom neovplyvnila plazmatické hladiny totálneho cholesterolu ani jednotlivých lipoproteínov ($P > 0.05$), čo potvrdilo jeho pleiotropné pôsobenie. Na druhej strane simvastatín signifikantne redukoval veľkosť infarktového ložiska ($P < 0.05$). Hoci expresia CaMKII δ v ľavej komore simvastatínom premedikovaných potkanov bola signifikantne menšia ($P < 0.05$), v expresii Bcl-2 a kaspázy-3 neboli medzi skupinami pozorované signifikantné rozdiely ($P > 0.05$).

Záverom možno povedať, že statínova terapia ovplyvňuje odumieranie buniek. Simvastatín výrazne redukuje veľkosť infarktového ložiska avšak tento účinok nie je sprevádzaný s reguláciou apoptózy cez antiapoptický proteín Bcl-2 ani cez kaspázu-3. Simvastatínom indukovaná znížená expresia CaMKII δ môže ovplyvňovať apoptózu cez inú signálnu dráhu a tiež môže byť základom ďalších aspektov pleiotropného kardioprotektívneho pôsobenia statínov.

Podporené z grantov: VEGA SR 1/0620/10 a 2/0054/11.

[1] Anderson, *Pharmacol Ther.*, **2005**, 106, 39–55.

[2] Adameova, *Physiol Res.*, **2009**, 58, 449–454.