

Aktivácia PPAR- α a jej vplyv na ischemicko-reperfúzne poškodenie v izolovanom srdci potkana: úloha PI3K/Akt

Slávka Čarnická, Martina Nemčeková, Adriana Adameová¹, Tara Kelly²,
Jana Matejíková, Dezider Pancza, Antigone Lazou², Táňa Ravingerová

Ústav pre výskum srdca SAV, Bratislava; ¹Katedra farmakológie a toxikológie, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava, ²School of Biology, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece.
usrdsica@savba.sk

Alfa izoforma receptorov aktivovaných peroxizómovými proliferátormi (PPAR- α) patrí k transkripčným faktorom predominantne exprimovaným v srdci. Počas ischemie dochádza k downregulácii PPAR- α , čo naznačuje potenciálny súvis týchto štruktúr s ischemicko-reperfúznym poškodením (IRP). Viaceré práce potvrdili, pozitívny vplyv agonistov týchto receptorov z hľadiska redukcie IRP. Hlavný benefit aktivácie PPAR- α sa pripisuje najmä metabolickým a protizápalovým účinkom. Niektoré práce naznačujú, že účinky PPAR agonistov sú podobné preconditioningu a môžu súvisieť s aktiváciou signálnej dráhy fosfatidylinozitol 3-kinázy/Akt (PI3K/Akt) [1]. Význam aktivácie PPAR- α počas IRP a mechanizmy kardioprotekcie však ešte nie sú dostatočne preskúmané. Preto cieľom práce bolo porovnať účinky aktivácie PPAR- α a/alebo súčasnej inhibície dráhy PI3K/Akt počas IRP v izolovanom srdci potkana perfundovanom podľa Langendorffa. Za týmto účelom boli normocholesterolemické potkany kmeňa Wistar rozdelené do štyroch skupín: skupina premedikovaná selektívnym agonistom PPAR- α WY14643 (WYC), skupina premedikovaná WY 14643 a súčasne selektívnym inhibítorom PI3K/Akt Wortmanninom (WYW), kontrolná skupina ovplyvnená (CW) a neovplyvnená Wortmanninom (C). WY bol podávaný po dobu 5-tich dní (3 mg/kg/day). Wortmannin bol podávaný ako súčasť perfúzneho roztoku 15 min pred ischemiou (100 nM). Všetky skupiny boli následne vystavené 30-min globálnej ischemii, po ktorej nasledovala 2-h reperfúzia. Sledovanými parametrami boli charakteristiky postischemického obnovenia kontraktilnej funkcie myokardu (tlaku vyvinutého ľavou komorou, LVDP – rozdiel systolického a diastolického tlaku a maximálnej rýchlosti vzostupu resp. poklesu ľavokomorového tlaku, $\pm (dP/dt)_{max}$, v % z východiskových hodnôt) a veľkosť zóny infarktu (v % z plochy ľavej komory). Vzorky určené na meranie génovej expresie PPAR- α (RT-PCR) boli odoberané pred ischemiou a po 40-min reperfúzii. Postischemické obnovenie LVDP a $\pm (dP/dt)_{max}$ sa významne zlepšilo v skupine WYC (LVDP 50 ± 10 % vs. (25 ± 4) % v skupine C, $P < 0.05$). Rozsah infarktovej zóny bol významne zmenšený v skupine WYC, (20 ± 3) % vs. (42 ± 1) % u C, $P < 0.05$). Podávanie W, ktoré neovplyvnilo sledované parametre u neliečených potkanov, znížilo obnovenie LVDP a $\pm (dP/dt)_{max}$ v skupine potkanov liečených WY na úroveň kontrol, LVDP (24 ± 4) % vs. (25 ± 4) % u C, $P > 0.05$) a zvýšilo rozsah letálnych zmien v myokarde (veľkosť infarktu (29 ± 5) %, $P < 0.05$ vs. WYC). Meranie génovej expresie PPAR- α odhalilo významné zvýšenie hladín mRNA v skupine WYC pred ischemiou, ktorá pretrvávala aj po reperfúzii narozdiel od markantnej downregulácie v skupine C. Naše výsledky naznačujú, že účinky aktivácie PPAR- α sú pravdepodobne prinajmenšom z časti sprostredkované aktiváciou dráhy PI3K/Akt.

Podporené z grantov: VEGA SR 1/0620/10, 2/0054/11 and APVV-LPP-0393-09.

[1] Bulhak, *Am J Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **2009**, 296, H719–H727.