

Souhrn

Studium potenciálního významu pravastatinu v prevenci cholestatického poškození jater.

Obstrukční cholestáza je klinický syndrom doprovázející četná onemocnění jater. Časná diagnóza a příslušná léčba obstrukčního ikteru je velmi důležitá, neboť neléčený stav vede k ireparabilním změnám v játrech. Vzniká tak jaterní fibróza, která později přechází do biliární cirhózy se všemi jejími důsledky (portální hypertenze, jícnové varixy, jaterní selhání). Kauzální léčba v podobě chirurgického odstranění obstrukce přitom není často možná. Proto je nezbytné hledání především farmakoterapeutických přístupů, které mohou rozvíjející se onemocnění příznivě ovlivňovat.

V předkládané disertační práci byl studován vliv pravastatinu, inhibitoru HMG-CoA reductázy, na jaterní poškození v průběhu chronické obstrukční cholestázy u potkanů. Pravastatin, patřící do skupiny široce používaných statinů, oplývá kromě účinků hypolipidemických také účinky protizánětlivými a antioxidačními, tzv. účinky pleiotropními. Při volbě pravastatinu pro tuto studii byl rozhodující jeho pozitivní efekt pozorovaný u několika nemocných s cholestázou a hydrofilní povaha molekuly nevyžadující metabolismus v postižených játrech a umožňující kompenzační eliminaci ledvinami.

Detailní objasnění účinku pravastatinu v ovlivnění rozvoje jaterního poškození během biliární obstrukce u potkanů bylo provedeno komplexními biochemickými a histologickými vyšetřeními společně s hodnocením změn v enzymových a transportních mechanismech žlučových kyselin (ŽK), bilirubinu, cholesterolu a železa.

Změny biochemických a histologických parametrů byly ve skupině neléčených zvířat s podvazem žlučového (BDO) v souladu s údaji uvedenými v literatuře a potvrdily správnost zvoleného modelu. Obstrukční cholestáza byla příčinou hyperbilirubinémie, hypercholesterolémie a zvýšených plazmatických koncentrací ŽK. Histologické analýzy odhalily proliferaci žlučovodů a počínající fibrotickou přestavbu jaterní tkáně. Podávání pravastatinu BDO zvířatům navodilo významné změny, které se lišily v závislosti na aplikované dávce (1 (P1) nebo 5 (P5) mg/kg/den). Zatímco ve skupině BDO-P1 byl pozorován pokles plazmatických koncentrací ŽK, bilirubinu a cholesterolu a proliferační a fibrotické změny byly v porovnání s BDO skupinou zmírněny, ve skupině s vyšší dávkou pravastatinu byla zaznamenána zvýšená mortalita a výsledky biochemických a histologických šetření byly v porovnání s BDO zhoršeny.

Ve skupině BDO byly v průběhu biliární obstrukce navozeny změny exprese transportérů a enzymů, jejichž podstatou bylo zabránit další kumulaci potenciálně toxických látek (zejména ŽK a bilirubinu) v játrech. Podávání statinu v nižší dávce způsobilo pokles koncentrací ŽK a bilirubinu v plazmě BDO potkanů. Tento efekt byl zprostředkován především snížením syntézy těchto látek prostřednictvím down-regulace odpovědných enzymů Cyp7a1 a Cyp8b1 (ŽK) a hemoxygenázy-1 (HO-1, bilirubin). U BDO-P5 došlo naopak k dalšímu zhoršení exkreční funkce jater v důsledku down-regulace kanalikulárních transportních proteinů Bsep a Mrp2.

Hypercholesterolémie je běžným symptomem obstrukční cholestázy. Naše studie přinesla nové poznatky z oblasti podmiňujících molekulárních mechanismů. U BDO zvířat byly zvýšené hladiny cholesterolu v plazmě i játrech spojené s nárůstem jaterního obsahu HMG-CoA reductázy, tj. zvýšením syntézy a poklesem efluxu v podobě downregulace Abca1 a Abcg5/g8 transportérů. Podávání pravastatinu v nižší dávce vedlo k poklesu jaterního obsahu cholesterolu především omezením jeho syntézy (HMG-CoA reductáza), vychytávání (LDL receptor), esterifikace a depozice (Acat2) a zvýšeného efluxu (Abca1).

Na poškození jater se v průběhu obstrukční cholestázy významně podílí také oxidační stres. Jedním z potenciálních zdrojů volných kyslíkových radikálů je železo, jehož role v průběhu chronické obstrukční cholestázy nebyla dosud popsána. Pozitivním účinkem pravastatinu v průběhu biliární obstrukce bylo zvýšené ukládání železa do metabolicky inaktivní formy, feritinu, která není zdrojem volných kyslíkových radikálů. Zvýšená exprese transferinových receptorů zodpovědných za vychytávání železa do hepatocytů spolu se zvýšenou tvorbou feritinu a zvýšenou expresí efluxního transportéru ferroportinu 1 mohou vysvětlit vzestup jaterního obsahu železa, který byl ve skupině BDO signifikantně snížen. Po podání nižší dávky pravastatinu byla rovněž obnovena obstrukční cholestázou potlačená exprese hepcidinu, klíčového regulátoru metabolismu železa. Pozorované zvýšení obsahu pSTAT3 v této skupině svědčí o sníženém inhibičním vlivu redukováných ŽK na regulační dráhu IL-6–gp130–pSTAT3–hepcidin.

Získaná data umožnila demonstrovat a vysvětlit příznivý vliv pravastatinu na jaterní poškození navozené obstrukční cholestázou. Jako zcela zásadní se jeví správná volba dávky léčiva. Účinek samotný zahrnuje řadu regulačních a exekutivních mechanismů a není spojen s hypocholesterolemickým efektem léčiva. Lze ho tedy řadit k plejadě takzvaných pleiotropních účinků statinů.