

IMUNOMODULAČNÉ ÚČINKY STATÍNOV

František Gazdík¹, Katarína Gazdíková²

¹ Oddelenie imunológie a imunotoxikológie, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava

² Fakulta prírodných vied, Univerzita sv. Cyrila a Metoda v Trnave

Statíny – inhibítory 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA-reduktázy (HMG-CoA reduktázy) patria medzi najčastejšie používané lieky s hypolipidemickým účinkom. Potvrdil sa aj ich priaznivý vplyv v primárnej a sekundárnej prevencii kardiovaskulárnych ochorení. Okrem účinku na zníženie hladiny cholesterolu sa statíny vyznačujú aj viacerými od hypolipidemického efektu nezávislými – pleiotropnými – účinkami, podmienenými ich schopnosťou blokovať syntézu dôležitých intermediálnych produktov. Imunomodulačné účinky statínov sa prejavujú znížením hladín C reaktívneho proteínu, prozápalových cytokínov (interleukín 6 a 8) a inhibíciou exprese adhezívnych molekúl (LFA). Statíny znižujú expresiu HLA antigénov II. triedy a polarizujú Th1/Th2 imunitnú odpoveď. Objavenie nových imunomodulačných vlastností statínov sa využíva už v klinickom experimente u viacerých nozologických jednotiek (sklerosis multiplex, reumatoidná artritída, Alzheimerova choroba, diabetes mellitus).

Kľúčové slová: statíny, imunomodulačné účinky, pleiotropné účinky.

IMMUNOMODULATORY EFFECTS OF STATINS

Statins – 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase inhibitors (HMG-Co reductase) represent most frequent used drugs with lipid lowering effects and have been shown to reduce atherosclerosis related cardiovascular morbidity and mortality. In addition, statins therapy exerts multiple, hypolipidemic non – dependent-pleiotropic effects based on the inhibition of important intermediates of the cholesterol biosynthetic pathway, that regulates several cellular processes, including immune activation. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects are manifested by lowering of C reactive protein and cytokine (IL-6, IL-8) levels, inhibition of adhesion molecules expressions (LFA, ICAM-1, VCAM-1 etc.), decreasing of HLA class II proteins expression and T cell activation, respectively. Statins polarized Th1/Th2 ratio in favour of Th2 immune response and therefore statins could be beneficial for treatment of several inflammatory disorders (sclerosis multiplex, rheumatoid arthritis, diabetes mellitus)

Key words: statins, immunomodulatory effects, pleiotropic effects.

Via pract., 2007, roč. 4 (5): 238–243

Úvod

Ateroskleróza je ochorenie charakterizované nadmerným ukladaním tukov do cievnej steny tepien s následným vytváraním sa aterómov, ktoré zužujú lumen ciev. Zmnožením väziva a ukladaním vápenatých solí sa celkovo znižuje aj pružnosť ciev. Medzi rizikové faktory rozvoja aterosklerózy zaraďujeme tzv. klasické rizikové faktory životného štýlu – fajčenie, nesprávne dietetické návyky, príjem alkoholických nápojov; rovnako ako biochemické a laboratórne – hypercholesterolémia, diabetes mellitus, hypertenzia, obezita, hyperhomocysteinémia, zápalové procesy, prokoagulačné stavy (obrázok 1). Ateroskleróza je chronické zápalové ochorenie s účasťou imunopat-

genetických mechanizmov. Infiltrácia imunokompetentnými bunkami je charakteristickým znakom zápalu v procese vývoja aterosklerózy. Infiltrácia s aktiváciou imunokompetentných buniek ako sú endotelové bunky, makrofágy, T lymfocyty, NKT bunky – bunky s povrchovými znakmi CD charakteristickými pre prirodzené „zabíjače“ a T lymfocyty, dendritické a žirné bunky vedie k zvýšenej expresii adhezívnych molekúl a prozápalových

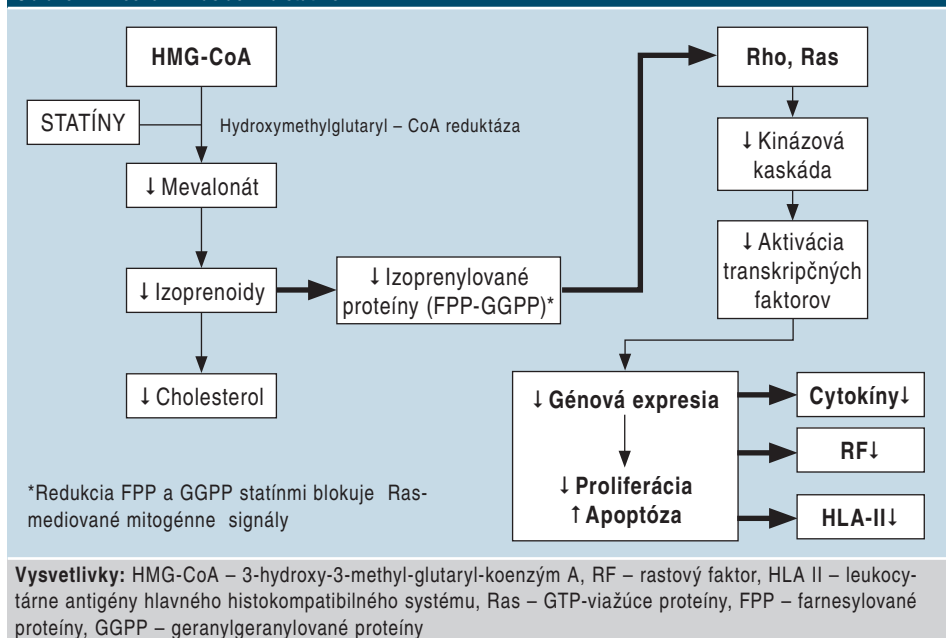
cytokínov (1). Naopak terapeutické intervencie, ktoré inhibujú proces influxu buniek a ich aktiváciu v miestach cievnych lézií spomaľujú proces aterosklerózy.

Popri hypotéze o dyslipoproteinémii, poškodení endotelu a klonovej proliferácii buniek hladkého svalstva pribudla aj autoimunitná hypotéza, podľa ktorej za indukciu a rozvoj procesu aterosklerózy zodpovedajú imunitné mechanizmy (2).

Obrázok 1. Rizikové faktory aterosklerózy.

Faktory životného štýlu	Biochemické a klinické nálezy
<ul style="list-style-type: none"> • diéta • fajčenie • alkohol • fyzická aktivita 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ TCH, ↑ LDL, ↑ TAG, ↓ HDL • hypertenzia • diabetes mellitus • obezita • fibrinogén a iné trombogénne faktory • homocysteín • markery zápalu

Obrázok 2. Mechanizmus účinku statínov.



V priebehu posledných 15 rokov sa vyprofilovala skupina liekov – statíny, ktoré významne a komplexne zasiahli do patogenézy ochorenia nielen na úrovni ovplyvnenia syntézy cholesterolu, ale aj viacerými „nelipidovými“, pleiotrofnými účinkami vrátane imunomodulačných. Statíny rozdeľujeme do štyroch skupín:

- lovastatín, simvastatín, pravastatín,
- fluvastatín,
- atorvastatín, cerivastatín,
- rosuvastatín.

Mechanizmus účinku statínov

Statíny (3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzým A/HMG CoA/ reduktázy inhibítory) sú hypolipidemiká, ktoré najúčinnejšie zo všetkých znižujú celkový a predovšetkým LDL-cholesterol a pozitívne ovplyvňujú aj triglyceridy a HDL-cholesterol. Pôsobenie statínov je znázornené na obrázku 2.

Cholesterol, vznikajúci v každej bunke z acetyl-CoA cez acetoacetyl-CoA na HMG-CoA, je ďalej metabolizovaný na kyselinu mevalonátovú. Fosforyláciou mevalonátu vznikajú izopentyl, geranyl a farnesyl pyrofosfát, z ktorého vzniká skvalen a cholesterol. Vedľajšia cesta syntézy cholesterolu je reakcia za vzniku izoprenoidov a ubiquinónu. Statíny inhibujú kľúčový enzým 3-hydroxy-3-methyl-glutary-CoA-reduktázu, ktorý je potrebný pre tvorbu kyseliny mevalonátovej. Pôsobia aj ako inhibítory farnesylácie a geranylácie, procesov vedúcich k syntéze izoprenoidov a ubiquinónu (obrázok 2). Inhibícia týchto reakcií je nezávislá od vstupnej koncentrácie cholesterolu a predstavuje podstatu tzv. pleiotrofných účinkov statínov, vrátane ovplyvnenia imunitných mechanizmov (3). Farnesylované a geranylgeranylované proteíny (izoprenoidy) zohrávajú významnú úlohu v posttranslačnej modifikácii malých GTP-proteínov Rho a Ras. Izoprenoidy sa viažu hydrofóbnou skupinou (farnesyl alebo geranylgeranylpyrofosfát) kovalentnou väzbou na COOH skupinu Rho/Ras proteínov mechanizmom prenylácie. Reakcia je katalyzovaná farnesyltransferázou-1 a geranylgeranyltransferázou-1,2 (4).

Rho a Ras proteíny patria do veľkej rodiny G-proteínov, ktoré sa zúčastňujú včasnej signálnej transdukcie (signálneho prevodu) mnohých patofyziologicky významných receptorov pre rastové a vazoaktívne faktory. Existujú aj v neaktívnom stave v GDP-viazanej podjednotke. Naviazaním sa na izoprenoidy dôjde k výmene GDP za GTP, k aktivácii Rho/Ras proteínov, ich translokácii a k ukotveniu k bunkovej membráne. Tento proces uľahčuje prevod mnohých extracelulárnych rastových signálov cez receptory bunkovej membrány do bunky.

Pleiotrofné, nelipidové účinky statínov

Vplyv na eNOS

Statíny inhibíciou prenylácie Ras a Rho proteínov znižujú geranylgeranyláciu Rho, čo vedie k akumulácii inaktívnych foriem v cytoplazme endoteliálnych buniek a k zvýšeniu aktivity eNOS, k zníženiu cievného tonusu a k zlepšeniu vaskulárnej funkcie (4).

Ďalším pleiotrofným účinkom statínov je ich schopnosť aktivovať proteín kinázu B/Akt (Akt) v endoteliálnych bunkách in vitro. Serin-treoninová proteínová Akt je regulátorom mnohých bunkových procesov, ako napríklad bunkového metabolizmu a apoptózy. K vlastnej aktivácii je potrebná aktivácia nadradenej fosfatidylinositol 3-kinázy (PI3-K). Zníženie hladiny mevalonátu statínmi vedie k zvýšeniu aktivity PI3-K/Akt. Jednou z dôležitých bunkových funkcií Akt je stimulácia fosforylácie endoteliálnej syntézy oxidu dusnatého (eNOS), ktorý vedie k zvýšeniu produkcie oxidu dusnatého (NO) a k zlepšeniu endoteliálnej funkcie (4).

Vplyv na hladiny CRP a oxidačného stresu

Z klinického hľadiska sú najznámejšie ich účinky v spomaľovaní aterosklerózy, znižovaní kardiovaskulárnej morbidita a mortality, ako aj v celkovom znižovaní mortality. Ich účinok je sprostredkovaný znižovaním C-reaktívneho proteínu (CRP) a redukciami voľných kyslíkových radikálov prostredníctvom interferencie s molekulami cez nukleárny faktor-kappa B (NF- κ B, transkripčný systém) a iniciáciu exprese kaskády zápalových cytokínov vrátane interleukínu 6 (IL-6).

Statíny znižovaním aktivity transkripčného faktora NF- κ B, aktivačného proteínu-1 a hypoxiou indukovaného faktora 1 α vykazujú protizápalové a antiproliferačné účinky, ktoré pozitívne ovplyvňujú vznik aterosklerózy.

LOX-1 – receptor pre oxidáciu nízko-denzných lipoproteínov (ox-LDL) zohráva dôležitú úlohu v endoteliálnej dysfunkcii a ateroskleróze. Jeho aktivácia zohráva významnú úlohu aj v adhézii monocytov na endoteliálne bunky. Podávanie statínov redukuje ox-LDL-indukovanú expresiu LOX-1 a následne expresiu adhezívnych molekúl (5).

Vplyv na stabilizáciu aterosklerotických plakov

Statíny sa zúčastňujú na stabilizácii plakov redukciami matrix metaloproteináz (MMP) a znižujú riziko trombotických príhod inhibíciou tkanivových faktorov (6).

Ruptúra plaku predstavuje najčastejšiu príčinu akútneho koronárneho syndrómu. Makrofágy nachádzajúce sa v aterosklerotickom plaku, degradujú

extracelulárnu matrix fagocytózou alebo sekréciou proteolytických enzýmov z rodiny MMP. Statíny stabilizujú plak jednak účinkom závislým ako aj nezávislým od cholesterolu. Dokázalo sa, že statíny in vivo inhibujú akumuláciu makrofágov a produkciu MMP z aktivovaných makrofágov a in vitro redukovávajú produkciu MMP-9 z makrofágov (7). Okrem toho statíny zvyšujú obranoschopnosť vaskulárnych buniek proti koagulačným procesom. Inhibujú funkciu trombocytov, pravdepodobne redukciami produkcie tromboxanu A2 a poklesom pomeru cholesterol/fosfolipid v membráne trombocytov. Okrem toho zvyšujú expresiu aktivátora plazminogénu a znižujú expresiu jeho inhibítora PAI-1 (8). Všeobecne možno konštatovať, že statíny stabilizujú plaku a znižujú riziko masívnych trombóz v prípade ich ruptúr.

Antitrombotický účinok statínov

Viacere klinické štúdie dokázali antitrombotický účinok statínov nezávislý od ich hypolipidemického efektu. Tento účinok je sprostredkovaný cez blokádu exprese a aktivácie tkanivového faktora. Potvrdil sa ako in vitro na monocytoch a makrofágoch, tak aj in vivo (7).

Ďalším dôležitým antitrombotickým účinkom je inhibícia aktivity a funkcie trombocytov, spôsobená zvýšením eNOS a lokálneho NO, redukciami syntézy tromboxanu A2 a zmenami obsahu cholestereolu v membránach trombocytov. Účinok statínov na hemostázu a trombózu je ovplyvnený aj ich účinkom na fibrinolýzu. Lovastatín, fluvastatín, atorvastatín a simvastatín zvyšujú profibrinolytický faktor tPA (tkanivový plazminogénový aktivátor), zatiaľ čo inhibujú syntézu inhibítora antifibrinolytického plazminogénového aktivátora 1 v endoteliálnych bunkách, makrofágoch a v bunkách hladkej svaloviny v cievach (8).

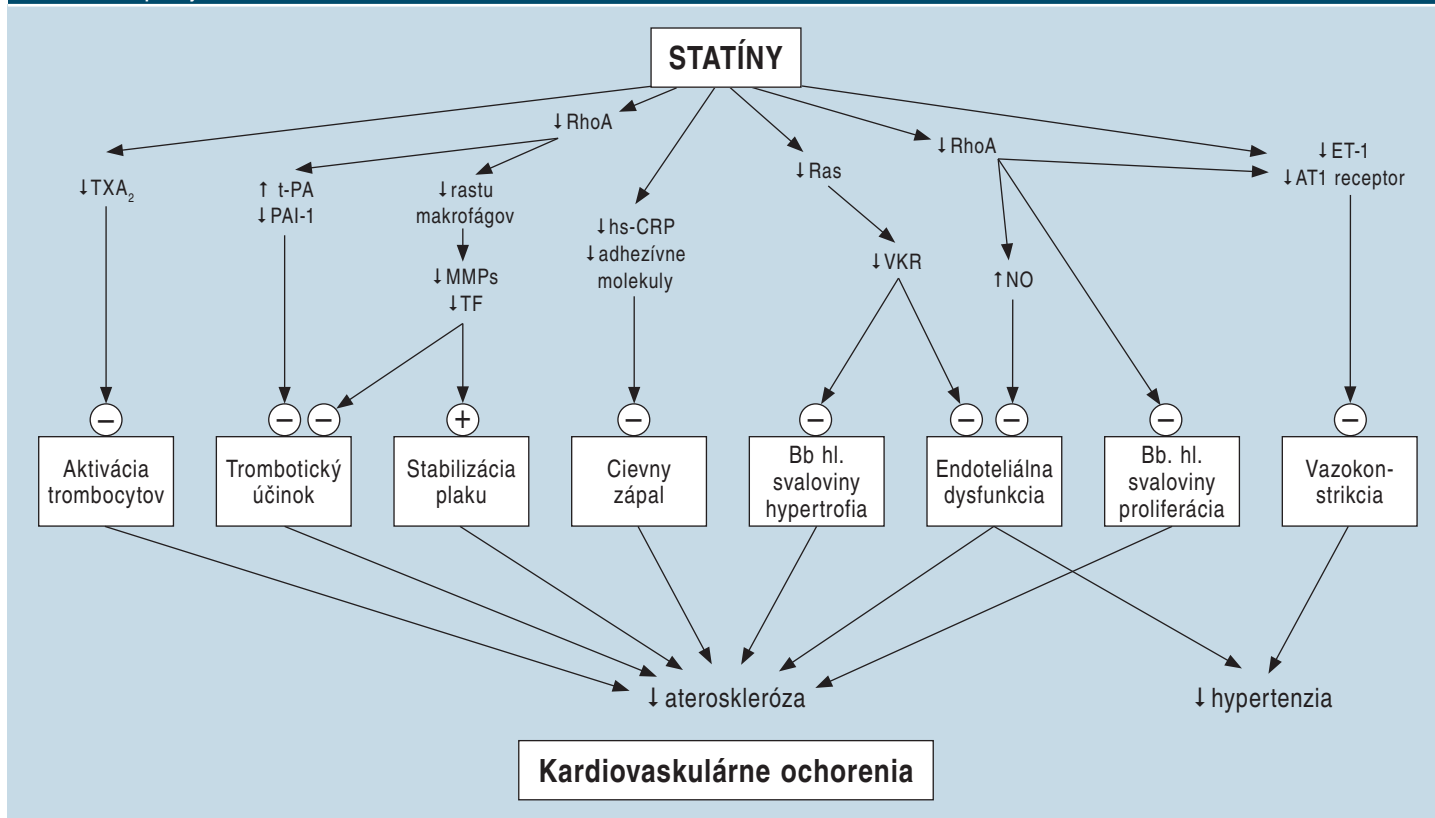
Zvýšené hladiny von Willebrandovho faktora (vWF) predstavujú ďalší z markerov zodpovedných za endoteliálne poškodenie a preto zníženie jeho hladín pri liečbe pravastatínom vedie k úprave endoteliálnej funkcie (9).

Viacere štúdie dokázali, že statíny redukovávajú cirkulujúce hladiny fibrinogénu, čím sa prejavuje aj ich antikoagulačný potenciál. Zníženie hladín fibrinogénu podávaním pravastatínu vedie k redukcii tvorby trombov (9).

Imunomodulačné a protizápalové účinky statínov

Už vo včasných štádiách je ateroskleróza komplikovaná aj influxom a adhézou zápalových buniek (monocyty a T-lymfocyty) k porušenému endotéliu a migráciou do subendotélia. Lokálna sekrécia prozápalových cytokínov a rastových faktorov makrofágmi a T-lymfocytmi, okrem priťahovania ďalších zápalových buniek, vedie aj k poškodeniu svalových

Obrázok 3. Komplexný účinok statínov.



buniek, ich migrácii a proliferácii a následnej kolagénnej degradácii.

Protizápalové účinky statínov

Zápalová odpoveď v cievach vedie k tvorbe trombov, angiogenéze, zhrubnutiu intímy a k ateroskleróze. Dochádza k zvýšeniu prozápalových markerov ako sú CRP, IL-6, tumor nekrotizujúci faktor- α (TNF- α), monocytný chemotaktický proteín 1 (MCP-1) a iné. Vočasnej fáze zápalovej odpovede dochádza k zvýšeniu expície adhezívnych molekúl na leukocytoch a endoteliálnych bunkách, ktorá umožní prvotné uchytenie leukocytov a ich rolovanie.

Hladiny CRP sú markerom zápalového procesu a korelujú so závažnosťou aterosklerotického procesu v cievnej stene (9). Hypocholesterolemickému účinku statínov predchádza zníženie hladín CRP už počas prvých 6 týždňov liečby (4).

Simvastatín je potentný a efektívny endotélium chrániaci prípravok, ktorý redukuje interakciu leukocytov s endoteliálnymi bunkami nezávisle od jeho hypolipidemického účinku. Tento účinok sa vysvetľuje prostredníctvom zníženia expície P selektínu (adhezívnej molekuly) na endotelových bunkách, čím sa simvastatín zaraďuje medzi lieky s významným protizápalovým účinkom.

Inhibícia adhezívnych molekúl a chemokínov

LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen-1), známe aj ako CD11a/CD18, patrí do rodiny

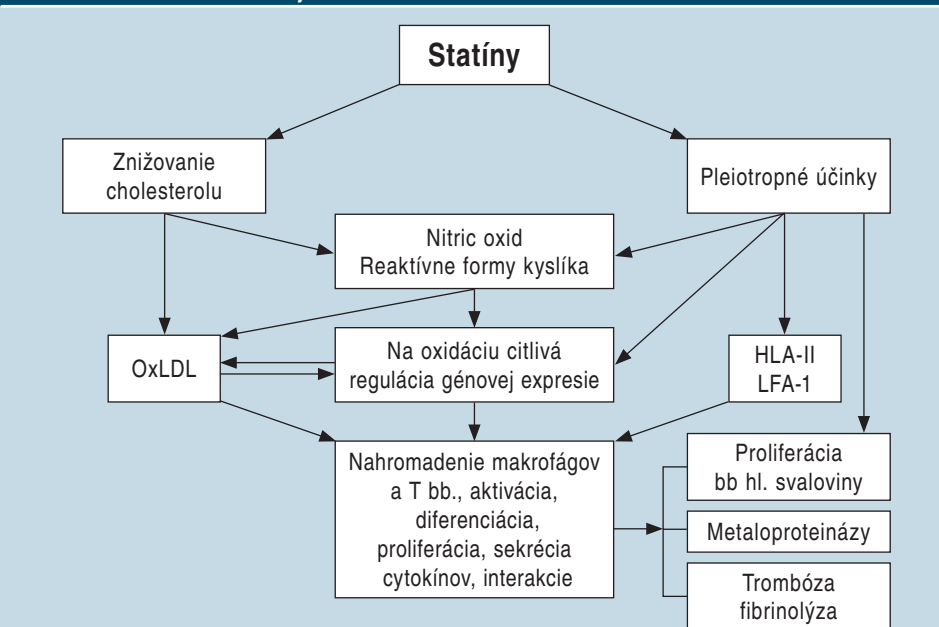
integrínov – skupiny adhezívnych molekúl, ktoré zohrávajú dôležitú úlohu pri adhezívnych interakciách leukocytov s endotelovými bunkami pri zápale. Lovastatín sa selektívne viaže na miesta LFA-1, čím bráni LFA-1 mediovanej adhézii a kostimulácii lymfocytov (10).

Viacere štúdie dokazujú, že imunomodulačný a antisklerotický účinok statínov je sprostredkovaný vplyvom na LFA-1 funkcie. Nakoľko interak-

cia LFA-1/ICAM-1 je potrebná na B a T bunkovú odpoveď a na aktivitu prirodzených zabíjačov, inhibíciou LFA-1 sa zabráni tomuto účinku. Prerušenie interakcie LFA-1/ICAM-1 statíny významne redukovávajú výskyt koronárnych príhod v porovnaní s inou hypocholesterolemickou terapiou (10).

Rovnako aj Seljeflot a spol., dokázali, že simvastatín a atorvastatín redukovávajú plazmatickú hladinu

Obrázok 4. Imunomodulačné účinky statínov.



Vysvetlivky: oxLDL – oxidovaný nízko-denzný cholesterol, LFA-1 – lymphocyte function-associated antigen-1, HLA-II – leukocytné antigény hlavného histokompatibilného systému

Tabuľka 1. Komplexný peliotropný efekt statínov.

1. Endotelálna funkcia

- zvyšovanie expresie a aktivity eNOS
- znižovanie syntézy a expresie endotelínu 1
- znižovanie ROS
- zvyšovanie expresie aktivátora tkanivového plazminogénu
- ochrana funkcie koronárnych endotelálnych buniek
- znižovanie expresie AT1 receptora
- zvyšovanie apoptózy
- ochrana myokardiálnej perfúzie
- prevencia koronárnych vasa vasorum

2. Antitrombotický účinok

- zvyšovanie fibrinolytickej aktivity
- zvyšovanie expresie tkanivového faktora
- zvyšovanie ekto-5'-nukleotidázy
- znižovanie biosyntézy tromboxynu A2
- znižovanie aktivácie trombocytov
- znižovanie cerebrálnej ischémie a náhlych cievnych príhod

3. Protizápalový účinok

- zvyšovanie aktivity NO
- znižovanie aktivity NF- κ B
- znižovanie aktivácie endotelových buniek
- znižovanie adhézie leukocytov na endotelálne bunky
- znižovanie expresie prozápalových cytokínov (TNF- α , IL-1 β , IL-6)
- znižovanie CRP
- znižovanie expresie adhezívnych molekúl

4. Imunomodulačný účinok

- znižovanie IFN- γ indukcie MHC II triedy
- zvyšovanie inhibície LFA-1
- znižovanie aktivácie T-buniek
- znižovanie expresie prozápalových cytokínov (IL-1 β , IL-6, TNF- α , cyklooxygenázy-2)
- zníženie sekrécie IL-8 z monocytov/makrofágov
- zníženie sekrécie MCP-1
- znižovanie aktivácie monocytov
- zvyšovanie transplantáčného prežívania

5. Antioxidačné účinky

- inhibícia NAD(P)H oxidázy
- znižovanie tvorby superoxidu
- znižovanie LDL oxidácie
- zvyšovanie vychytávania voľných kyslíkových radikálov
- znižovanie kardiálnej hypertrofie

6. Cievna cytoprotektivita

- zvyšovanie expresie eNOS
- zvyšovanie PI-3 kináza/akt aktivity
- znižovanie CRP
- zvyšovanie expresie DAF na endotelálnych bunkách
- znižovanie komplementom mediovaného poškodenia

7. Angiogenéza

- zvyšovanie PI-3 kináza/akt aktivity
- zvyšovanie cirkulujúceho eozinofilného kationického proteínu
- zvyšovanie angiogenézy in vitro aj in vivo
- bifázický vplyv na angiogenézu
- inhibícia vysokými dávkami statínov

8. Stabilizácia plaku

- znižovanie infiltrácie zápalových buniek
- znižovanie syntézy makrofágových MMP
- zvyšovanie syntézy kolagénu
- znižovanie zvýšeného obsahu VSMC
- zvyšovanie stability plaku in vivo

Vysvetlivky: ROS – reaktívne formy kyslíka, MMP – matrix metaloproteinázy, VSMC – bunky hladkej svaloviny ciev, CRP – C reaktívny proteín, IL – interleukín, NO – oxid dusíka, DAF – decay-accelerating factor (faktor urýchľujúci rozklad konvertát), IFN – interferón, LFA-1 – lymphocyte function-associated antigen-1, MHC – hlavný histokompatibilný systém, NF- κ B – nukleárny faktor - NF- κ B, NAD(P)H – redukovaný nikotínamidadenínukleotid-fosfát, LDL – nízko-denzný lipoproteín, TNF – tumor nekrotizujúci faktor, MCP-1 – monocytový chemotaktický faktor-1, AT1 – angiogénin typ 1

ICAM-1, VCAM-1 a E selektínu u pacientov s ochorením koronárnych artérií (11).

V in vitro štúdiách sa dokázalo, že statíny znižujú sekréciu prozápalových cytokínov IL-6 a IL-8 a uvoľňovanie chemokínu MCP-1, avšak neovplyvňujú TNF- α z aktivovaných makrofágov (12).

Statíny a cyklosporín

Ďalším imunomodulačným mechanizmom, ktorým sa prejavujú statíny, je aj ich nepriamy účinok na farmakokinetiku cyklosporínu, čo sa využíva hlavne v transplantáčnej imunológii. Nakoľko je cyklosporín lipofilným farmakom a v krvi sa transportuje v LDL a HDL cholesterole, akékoľvek zníženie LDL cholesterolu počas hypolipidemckej terapie znižuje aj jeho väzbu, čím sa zvyšuje percento aktívneho neviazaného cyklosporínu (13). Okrem toho viacerí autori popisujú aj synergický účinok statínov s cyklosporínom. V in vitro sledovaní sa dokázal synergický inhibičný účinok na aktivitu cytotoxických T-lymfocytov, ak sa inkubovali s cyklosporínom a pravastatínom, pričom pri použití jednotlivých látok samostatne sa tento efekt nedostavil. Synergický účinok môže byť sprostredkovaný cestou blokady syntézy IL-2 v bunkách imunitného systému.

Redukcia expresie HLA molekúl II. triedy a T-dependentnej imunitnej odpovede

Statíny (napr. simvastatín) redukujú v závislosti od dávky expresiu HLA molekúl II. triedy na endotelových bunkách a monocytoch /makrofágoch/ indukovanú interferónom-gama (IFN- γ) a inhibujú T-bunkovú imunitnú odpoveď (14). Zistilo sa, že v aterosklerotických plakoch statíny znižujú expresiu molekuly CD40, významnej kostimulačnej molekuly v T-dependentnej imunitnej odpovedi (15). Tieto imunosupresívne vlastnosti statínov otvárajú možnosti ich uplatnenia v transplantáčnej imunológii a v liečbe autoimunitných ochorení ako diabetes mellitus, reumatoidná artritída, sklerosis multiplex a psoriáza. Benefit imunomodulačného účinku statínov bol pozorovaný aj pri chronických zápalových procesoch, sprevádzajúcich aterosklerózu (3).

Statíny znižujú glomerulárnu sklerózu supresiou produkcie IFN- γ produkovaného Th1 subpopuláciou lymfocytov, čím redukujú expanziu mezangiálnej matrix glomerulov, a tým aj proteinúriu. Z toho vyplýva, že statíny regulujú Th1/Th2 polarizáciu in vivo a týmto mechanizmom ovplyvňujú poškodenie glomerulov (16). Rovnako u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom rosuvastatín redukuje Th-1 imunitnú odpoveď (znižuje produkciu TNF- α a IFN- γ) (17).

Komplexný imunomodulačný účinok statínov je uvedený na obrázku 3.

Výsledky experimentálnych a klinických štúdií

Statíny a ochorenia CNS

Liečba statínmi blokuje experimentálnu autoimunitnú encefalomyelitídu a experimentálny model sklerosis multiplex. Statíny inhibujú proliferatívnu odpoveď mononukleárných buniek, čím vykazujú antiproliferatívny účinok. Účinok spočíva v redukcii expresie HLA molekúl II. triedy na bunkách CNS a v polarizácii Th imunitnej odpovede na Th2 (18).

Statíny a diabetes mellitus

Je známe, že diabetes mellitus je spojený so zápalovými a koagulačnými alteráciami a poruchou endotelálnej funkcie. Statíny podávané pacientom s diabetes mellitus vykazujú aj protizápalové účinky. Tieto výsledky potvrdila aj štúdia s pravastatínom, podávaným pacientom s diabetes mellitus typ II. Táto liečba štatisticky významne redukovala hladiny CRP, fibrinogénu, solubilného tkanivového faktora a vWF (9).

Podávanie atorvastatínu pacientom s diabetes mellitus typ II. viedlo k zníženiu celkovej hladiny cholesterolu, LDL cholesterolu ako aj triglyceridov. Rovnako redukovalo hladiny CRP, ktoré korelovali s endotel-dependentnou vazodilatáciou.

Pri diabetickej nefropatii statíny chránia obličky pred glomerulárnym poškodením nezávisle od hypolipidemického účinku. Tento účinok je sprostredkovaný ich protizápalovým účinkom redukcii oxidatívneho stresu, aktivácie NF- κ B, expresie ICAM-1 a infiltrácie makrofágmi už vo včasných štádiách diabetickej nefropatie.

Statíny a reumatoidná artritída

Liečba statínmi má pozitívny účinok na klinický priebeh reumatoidnej artritídy (18). Pozitívny účinok statínov u pacientov s reumatoidnou artritídou sa vysvetľuje ich protizápalovým účinkom, vedúcim k inhibícii IL-6 a IL-8, čo má za následok redukcii proliferácie buniek. Rovnako statíny redukujú hladiny aberantnej pAkt.

Statíny a astma bronchiálne

Žírne bunky zohrávajú v imunopatogenéze bronchiálnej astmy dôležitú úlohu a stávajú sa častým predmetom terapeuticko-terapeutickej intervencie. V experimentoch in vitro sa zistilo, že niektoré statíny (atorvastatín) inhibujú rast a funkciu ľudských žírnych buniek (19, 20). Ďalšie klinické štúdie ukážu, či tento inhibičný účinok na žírne bunky prinesie klinický efekt v liečbe bronchiálnej astmy.

Záver

Statíny predstavujú novú skupinu liečiv s hypolipemickým účinkom a s významnými pleiotropnými (nehypolipemickými) účinkami, ktoré môžu v budúcnosti rozšíriť aj indikáciu uvedenej skupiny liečiv. Statíny sa vyznačujú významnými imunomodulačnými a antioxi-

dačnými vlastnosťami, vedúcimi k úprave hladín CRP, solubilných adhezívnych molekúl, interleukínov, eNOS, vWF a oxidatívneho poškodenia. Rovnako statíny polarizujú Th1/Th2 imunitnú odpoveď k Th2 odpovedi.

Objavenie nových imunomodulačných vlastností statínov sa využíva už v klinickom experimente u viacerých nozologických jednotiek (sklerosis multiplex, reumatoidná artritída, Alzheimerova choroba). Ak sa potvrdia imunomodulačné účinky aj v klinickej praxi, potom sa ich indikácia rozšíri aj o liečbu autoimunitne podmienených chorôb.

doc. MUDr. František Gazdík, PhD.

Oddelenie klinickej a imunológie a imunotoxikológie
Slovenská zdravotnícka univerzita
Limbová 12, 833 03 Bratislava
e-mail: frantisek.gazdik@szu.sk

Literatúra

- Hansson GK, Robertson A-KL, Söderberg-Nauclér C. Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2006; 1: 297 – 329.
- Buc M. Imunitné mechanizmy v rozvoji aterosklerózy. *Int Med* 2003; 9: 530 – 534.
- Mach F. Statins as novel immunomodulators: from cell to potential clinical benefit. *Thromb Haemost* 2003; 90: 607 – 610.
- Lecian D, Komers R, Teplan V. Pleiotropní účinky statínů – úloha v progresi onemocnění ledvin. *Klin Biochem Metab* 2004; 12: 244 – 247.
- Dayuan L, Hongjiang Ch, Romeo F et al. Statins modulate oxidized low-density lipoprotein-mediated adhesion molecules expression in human coronary artery endothelial cells: Role of LOX-1. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 601 – 605.
- Schönbeck U, Libby P. HMG CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 556 – 562.
- Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S et al. An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro. *Circulation* 2001; 103: 276 – 283.
- Bourcier T, Libby P. HMG CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 556 – 562.
- Sommeijer DW, MacGillavry MR, Meijers JCM et al. Anti-inflammatory and anticoagulant effects of pravastatin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 468 – 473.
- Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med* 2001; 7: 687 – 692.
- Seljeflot I, Tonstad S, Hjermann I, Arnesen H. Reduced expression of endothelial cell markers after 1 treatment with simvastatin and atorvastatin in patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2002; 62: 79 – 85.
- Zelvyte I, Dominaitiene R, Crisby M, Janciauskiene S. Modulation of inflammatory and PPAR α and NF κ B expression by pravastatin in response to lipoproteins in human monocytes in vitro. *Pharmacol Res* 2002; 45: 147 – 154.
- Holdaas H, Jardine A. Acute renal allograft rejection, a role for statins? *Min Urol Nefrol* 2003; 55: 111 – 118.
- Kwak BR, Mulhaupt F, Mach F. Atherosclerosis: anti-inflammatory and immunomodulatory activities of statins. *Autoimm Rev* 2003; 2: 332 – 338.
- Mulhaupt F, Matter CM, Kwak BR et al. Statins (HMG-CoA reductase inhibitors) reduce CD40 expression in human vascular cells. *Cardiovasc Res* 59; 2003: 755 – 766.
- Hakamada-Taguchi R, Uehara Y, Kuribayashi K et al. Inhibition of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase reduces Th1 development and promotes Th2 development. *Circ Res* 2003; 93: 948 – 956.
- Link A, Ayadhi T, Bohm M, Nickenig G. Rapid immunomodulation by rosuvastatin in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2006; 27: 2945 – 2955.
- Youssef S, Stuve O, Patarroyo JC et al. The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease. *Nature* 2002; 420: 78 – 84.
- Krauth MT, Majlesi Y, Sonneck K et al. Effects of various statins on cytokine-dependent growth and IgE-dependent release of histamine in human mast cells. *Allergy* 2006; 61: 281 – 288.
- Ennis M. New targets for modifying mast cell activation in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006; 6: 247 – 251.