

Posta Bálint SZTE-ÁOK V.
SZTE ÁOK Biokémiai Intézet, Kardiovaszkuláris Kutatócsoport,
Pharmahungary Csoport

Mátrix metalloproteináz inhibitorok tesztelése a szívizom iszkémia/reperfúziós károsodásának kivédésére

Bevezetés: Ismert, hogy a mátrix metalloproteinázok (MMP) gátlásával csökkenthető az iszkémia/reperfúziót (I/R) követő infarktus terület nagysága patkány szívben. Azonban, a nem szelektív MMP inhibitorok súlyos mellékhatásaik miatt nem használatosak a humán gyógyászatban. Ezért kutatásainkban szelektív MMP-2 inhibitorok tesztelését tűztük ki célul.

Módszerek: Összesen 46 db MMP-2 katalitikus doménen gátló hatást mutató molekulát vizsgáltuk 1 μM és 100 μM koncentrációban szívizomból izolált MMP-2 enzim aktivitásra zselatin zimográfiával.

A 46 molekulából 7 potenciális MMP-2 inhibitorot választottunk ki, melyeket neonatális kardiomiociták viabilitását teszteltük szimulált iszkémia-reoxigenizációs rendszerben. A három napos kardiomiocitákat 4 órán át szimulált iszkémiának (95% N_2 , 5% CO_2 +hipoxiás oldat) vagy normoxiának (95% levegő, 5% CO_2 +normoxiás oldat) tettük ki, melyet 2 óra reoxigenizáció követett (normoxia+médium). A sejtek viabilitását Calcein AM/propidium jodid fluoreszcens festéssel vizsgáltuk. Az MMP-2 inhibitorokat 4 különböző koncentrációban alkalmazzuk Ilomastat (0,5 μM) pozitív kontroll mellett.

Eredmények: A 46 MMP-2 inhibitor közül 40 db gátolta az MMP-2 aktivitását. 18 molekula több mint 50%-os gátlást mutatott 100 μM koncentrációban. Ebből 4 molekula mutatott 50% feletti gátlást 1 μM koncentrációban is.

A sejteken vizsgált 7 molekulából 6 fokozta a viabilitást szimulált I/R-t követően.

Következtetés: Eredményeink alapján ezen molekulák bizonyultak alkalmasnak MMP-2 gátlásban és sejtek túlélésének javításában szimulált I/R-t követően, melyek így alkalmasak lehetnek a I/R károsodás kezelésében.

Támogatók: NKFP_06_A1-MMP_2006

Témavezetők: Kupai Krisztina, Görbe Anikó, Csonka Csaba