

ÚČINKY MODULÁTORŮ SIRTUINU 1 V EXPERIMENTÁLNÍM MODELU JATERNÍHO POŠKOZENÍ

Kutinová Canová N., Kemelo M. K., Njeka Wojnarová L., Farghali H.

Farmakologický ústav, 1. LF UK a VFN, Praha, Česká republika

Experimentální studie na našem pracovišti prokázaly hepatoprotektivní účinky látek rostlinného původu: silymarinu, resveratrolu, kvercetinu a kurkuminu. Navíc se ukázalo, že polyfenolické látky mohou alostericky aktivovat intracelulární stresový senzor sirtuin 1 (silent information regulator T1, SIRT1). S cílem ovlivnit aktivitu SIRT1 a prokázat jeho potenciální úlohu při zmírnění experimentálně navozeného poškození jater jsme použili modulátory SIRT1; aktivátory (SIRT1-activating compounds, STACs) a inhibitory.

Kombinace D-galaktosaminu a lipopolysacharidu (D-GalN/LPS) aplikovaná potkanům kmene Wistar snížila expresi SIRT1, zatímco aktivátory SIRT1; resveratrol, kvercetin a syntetický SRT1720; navýšily expresi SIRT1 v játrech a zmírnily D-GalN/LPS-indukované toxické a oxidativní poškození jater. Obdobně aplikace paracetamolu výrazně snížila aktivitu i expresi SIRT1 v hepatocytech. Podání resveratrolu a především pak CAY10591, selektivního aktivátoru SIRT1, vedlo ke zmírnění hepatotoxického působení paracetamolu a současně ke zvýšení aktivity SIRT1 jak *in vivo* tak *in vitro*. V obou modelech bylo pozitivní působení STACs zvráceno podáním selektivního SIRT1 inhibitoru, EX-527. Při subchronické hepatotoxicitě navozené tetrachlormethanem kvercetin překvapivě snížil signifikantní nárůst exprese SIRT1 na nižší hladiny, které ale byly stále významně vyšší než kontrolní, a přitom zmírnil účinky na poškození jater. Všechny použité STACs vykazovaly hepatoprotektivní a antioxidační působení a navíc navrátily konvenční antioxidační enzymy (katalázu, hemoxygenázu-1) k výchozím hodnotám.

Naše zjištění naznačují, že hepatoprotektivní účinky SIRT1 se projevují pouze v určitém rozmezí „normální“ exprese. Farmakologická modulace SIRT1 tak může přispět k dalšímu objasnění úlohy SIRT1 v hepatoprotekci a představuje naději pro nalezení specifičtější léčby pro pacienty s jaterním poškozením vyvolaným xenobiotiky.

Podpořeno granty: Progress Q25/LF1, GAUK 916314 a SVV 260373.