

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: MRG5480017

ชื่อโครงการ: ผลของ SB203580 ต่อการทำงานทางสรีรวิทยาและชีวเคมีของหัวใจ เมื่ออยู่ในภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด

ชื่อนักวิจัย และสถาบัน

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สราวุธ คำปวน

ภาควิชาเทคนิคการแพทย์ คณะสหเวชศาสตร์

มหาวิทยาลัยนเรศวร

อีเมล: sarawutk@nu.ac.th / swthek@gmail.com

ระยะเวลาโครงการ: 24 เดือน

บทคัดย่อ:

ไมโทเจน-แอคทิเวเตดโปรตีนไคเนส (MAPKs) มีบทบาทสำคัญในการบาดเจ็บเนื่องจากภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดหรือการทำให้เลือดกลับมาเลี้ยงหัวใจอีกครั้ง โดยจากการศึกษาที่ผ่านมาการยับยั้งการกระตุ้น p38 MAPK ก่อนการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือด หรือ ภาวะเลือดกลับมาเลี้ยงหัวใจอีกครั้ง สามารถป้องกันอันตรายที่เกิดกับหัวใจได้ อย่างไรก็ตามการยับยั้ง p38 MAPK ในระหว่างกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หรือในระหว่างการทำให้เลือดกลับมาเลี้ยงหัวใจอีกครั้งยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด ในการศึกษาครั้งนี้จึงได้ทดสอบสมมติฐานว่าการยับยั้ง p38 MAPK ในเวลาที่แตกต่างกันระหว่างการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด สามารถป้องกันภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ, ลดกล้ามเนื้อหัวใจตาย, ลดความผิดปกติของหัวใจห้องล่างและการทำงานของไมโทคอนเดรียได้ การทดลองทำโดยนำหนูขาวเพศผู้สายพันธุ์วิสตาทำการมัดเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจห้องซ้ายด้านหน้าเป็นเวลา 30 นาที และทำให้เลือดกลับมาเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจอีกครั้งเป็นเวลา 120 นาที โดยมีการให้ตัวยับยั้ง p38 MAPK คือ SB203580 ก่อนภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด, ระหว่างกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หรือจุดเริ่มต้นของภาวะเลือดกลับมาเลี้ยงหัวใจอีกครั้ง ผลการทดลองพบว่าการยับยั้งการทำงานของ p38 MAPK ด้วย SB203580 โดยการให้ก่อนหรือระหว่างภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด สามารถลดภาวะหัวใจเต้นผิดปกติและลดการเกิดภาวะหัวใจห้องล่างเต้นเร็วหรือผิดจังหวะชนิดร้ายแรงได้ แต่ไม่มีผลเมื่อให้ตัวยับยั้ง ณ ขณะเริ่มต้นของภาวะเลือดกลับมาเลี้ยงหัวใจอีกครั้ง นอกจากนั้นการให้ SB203580 ก่อนหรือระหว่างภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด สามารถลดการกระตุ้น HSP27 และเพิ่มการกระตุ้น Cx43 อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้พบว่าบริเวณของกล้ามเนื้อหัวใจตายและระดับของ cytochrome c ลดลงอย่างมีนัยสำคัญในทุกกลุ่มที่ได้รับ

SB203580 ในทุกช่วงเวลาของการให้ SB203580 การศึกษาผลของ SB203580 ต่อการทำงานของไมโทคอนเดรียที่แยกจากกล้ามเนื้อหัวใจพบว่า การได้รับ SB203580 สามารถลดการบวมของไมโทคอนเดรียและลดการสร้างอนุมูลอิสระจากไมโทคอนเดรียได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในหนูกลุ่มที่ได้รับยาก่อนภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด อย่างไรก็ตามการให้ SB203580 ก่อนและระหว่างการทำให้กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเท่านั้นที่สามารถลดการเปลี่ยนแปลงของความต่างศักย์ไฟฟ้าที่ผนังเซลล์ของไมโทคอนเดรียได้อย่างมีนัยสำคัญ การได้รับ SB203580 พบว่าสามารถลดความเสียหายของโครงสร้างภายในไมโทคอนเดรียได้ จากการศึกษาพบว่า การให้ SB203580 ก่อนภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดสามารถลดระดับ phosphorylated-p38 MAPK, HSP27, p53, CREB, และ α -B-crystalline ลดระดับการแสดงออกของโปรตีนที่ควบคุมกระบวนการ apoptosis ได้แก่ Bax แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของ Bcl-2 ลดระดับของ cytochrome c และ caspase 3 อย่างไรก็ตาม การได้รับ SB203580 ณ ขณะเริ่มต้นของภาวะเลือดกลับมาเลี้ยงหัวใจอีกครั้ง สามารถยับยั้งการกระตุ้น CREB และ α -B-crystalline ได้แต่ไม่มีผลต่อการแสดงออกของโปรตีนที่ควบคุมกระบวนการ apoptosis จากการศึกษาชี้ให้เห็นว่าระยะเวลาของการยับยั้ง p38 MAPK ในภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดมีความสำคัญต่อประสิทธิภาพในการป้องกันการเสียหายของหัวใจในภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และ ภาวะเลือดกลับมาเลี้ยงหัวใจอีกครั้ง

คำหลัก : p38 MAPK, SB203580, ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด, ภาวะหัวใจเต้นผิดปกติ, การทำงานของไมโทคอนเดรีย

Abstract

Project Code : MRG5480017

Project Title : Effect of p38 inhibitor, SB203580, on cardiac physiological and biochemical functions during myocardial ischemia/reperfusion injury.

Investigator : Assistant Professor Dr. Sarawut Kumphune
Department of Medical Technology
Faculty of Allied Health Sciences, Naresuan University

E-mail Address : sarawutk@nu.ac.th / swthek@gmail.com

Project Period : 24 months

Abstract:

The mitogen-activated protein kinases (MAPKs) play an important role in ischemia/reperfusion (I/R) injury. Previous evidence suggests that p38 MAPK inhibition before ischemia is cardioprotective. However, whether p38 MAPK inhibition during ischemia or reperfusion provides cardioprotection is not well known. We tested the hypothesis that p38MAPK inhibition at different times during I/R protects the heart from arrhythmias, reduces the infarct size, attenuates ventricular dysfunction, and reduced I/R induced cardiac mitochondrial dysfunction. Adult Wistar rats were subject to a 30-minute left anterior descending coronary artery occlusion, followed by a 120-minute reperfusion. A p38 MAPK inhibitor, SB203580, was given intravenously before left anterior descending coronary artery occlusion, during ischemia, or at the onset of reperfusion. The results showed that SB203580 given either before or during ischemia, but not at the onset of reperfusion, decreased the ventricular tachycardia/ventricular fibrillation (VT/VF) incidence and heat shock protein 27 phosphorylation, and increased connexin 43 phosphorylation. The infarct size and cytochrome c level was decreased in all SB203580-treated rats. The ventricular function was improved only in SB203580-pretreated rats. Administration of SB203580 at any time point of I/R injury significantly attenuated the ROS generation and cardiac mitochondrial swelling. However, SB203580 given at the onset of reperfusion failed to improve mitochondrial membrane

potential change. Moreover, administration of SB203580 at any time point protected I/R injury induced mitochondrial ultrastructure rupture. In addition, pre-treatment of SB203580 significantly reduced the phosphorylation of p38 MAPK, HSP27, p53, CREB, and α -B-crystalline, decreased Bax expression without any changes in Bcl2 expression, and reduced cytochrome c and cleaved caspase 3 levels. However, SB203580 given at the onset of reperfusion could only inhibit the phosphorylation of CREB and α -B-crystalline, without an effect on apoptotic regulatory proteins. These findings suggest that timing of p38 MAPK inhibition with respect to onset of ischemia is an important determinant of therapeutic efficacy and cardiac mitochondria protection.

Keywords : p38 MAPK, SB203580, ischemia/reperfusion injury, arrhythmias, mitochondrial functions