

Терапевтични ефекти на инхибитори на протеин-киназа С при хронични диабетни усложнения

Д-р Силвия Пашкунова,¹ доц. Валентин Иванов,³ доц. Алексей Савов²

¹Клиника по ендокринология, ВМА

²ДНК-анализ към Националната генетична лаборатория към СБАЛАГ „Майчин дом“

³Катедра по ендокринология и пулмология, ВМА

Има много типове инхибиторно въздействие на РКС, но само няколко са специфични за РКС или за отделните изоформи.^{1,2,3}

Изоформ-неспецифичните РКС-инхибитори са доказано твърде токсични за употреба ин виво. Основният регулаторен домейн на инхибиторите е насочен към свързващото място на фосфолипидите и форболовия естер от РКС-структурата. Катализиращият домейн на инхибиторите е свързването за субстратната структура или свързващото място за АТР.

Бизиндоилмалеимид, ЛУ333531 или рубокситаурин е изоформа РКС-бета – селективен инхибитор, който показва клинично повлияване на диабетната ретинопатия и нефропатия.^{1, 4, 5} Други инхибитори, като витамин Е,⁶ антисензитивни олигонуклеотиди или пептид-фрагментни инхибитори,^{7,8} демонстрират потенциални възможности при кардиоваскуларните заболявания.

Ротлерин или малотоксин, натурален продукт, получен от малотус филипинезис, е АТР-свързващ инхибитор, който има по-висок афинитет за РКС-омега-(3–6 микро М), но също може да инхибира и други РКС-изоформи (>30 микроМ), а калмодулин-зависимата протеин-киназа III е позната като РКС-омега.¹⁹

Интензивно изучавани са само биологичните и клиничните ефекти на селективните инхибитори на витамин Е и РКС-бета при диабетници.

Витамин Е, силен антиоксидант, също има инхибиторен ефект върху диацилглицерол (ДАГ)-РКС пътя във васкуларните тъкани, но не инхибира РКС директно. ДАГ-нивата и РКС-активацията, индуцирана при повишени глюкозни нива, се нормализират в говежди васкуларни ендотелни клетки на ретината и плевови аортни гладкомускулни клетки при добавяне на 10–50 микроМ витамин Е.^{9,10}

Показано е, че терапията с витамин Е ин виво може да нормализира кръвотока в ретината и бъбречната тъкан при пациенти със ЗД тип 1 с продължителност по-малко от 10 години.¹¹ Положителни резултати са получени от Бурсел и колеги¹¹ при млади диабетници с минимални ретинални или ренални компликации. Витамин Е нормализира ретиналния кръвоток в ранните етапи на диабета и намалява риска от развитие на съдови усложнения.¹² Този ефект не е потвърден при кардиоваскуларните заболявания (НОРЕ).^{12,19}

ЛУ333531 или рубокситаурин (РБС) е компетитивен инхибитор за свързване с АТФ.⁵ Показва селективност за РКС-бета_{1,2} и при дру-

ги РКС-изоформи в наномоларни концентрации. Може да инхибира и други кинази, като Са-калмодулин-киназа и src-тирозин-киназа, но само в микромоларна доза.

Получаването на РБС показва намаляване на кардиомиоцитната функция чрез намаляване на миофиламентните отговори на Са в сърцето, получени от трансгенетична миша свръхекспресия на РКС-бета.¹³ РКС-инхибиторите намаляват кардиалната и клетъчната дисфункция и системния оксидативен стрес при диабет или инсулинова резистентност.¹⁴⁻¹⁶

Клиничните резултати от използването на РКС-инхибиторите са малко. Общо казано, инхибиторите могат да повлияят много РКС-изоформи и РКС-независими кинази, но имат множество странични действия. Има множество индикации за приложението им, включващи диабетна ретинопатия, нефропатия, невропатия и ендотелна клетъчна дисфункция. Бекман и сътр.¹⁷ са проследили ефекта на рутаскорбина върху ендотелната дисфункция при лица с нормални плазмени глюкозни нива и при такива с високи. Тези автори установяват, че повишените глюкозни концентрации в кръвта индуцират абнормности в кръвотока на изследваното рамо. Лечението с РБС предпаз-

ва от абнормна ендотел-зависима вазодилатация, индуцирана от хипергликемията. Активацията на РКС от хипергликемията е отчасти отговорна за ендотелно клетъчната дисфункция и увеличения риск от коронарни инциденти при диабетици.¹⁷

Има много проучвания, съпоставящи приложението на РКС-инхибитори, АСЕ-инхибитори и АРБ при диабетна нефропатия и протеинурия >300 ml дневно. Резултатите сочат сигнификантно намаление на гломерулната филтрационна функция и протеинурията при употреба на РКС-инхибитори, както и малка редукция при използването на другите медикаменти.¹⁸

Подобни позитивни ефекти се наблюдават и при приложение при диабетна ретинопатия – превенция от загуба на визуса, макуларен едем. За съжаление е невъзможно стопирането на прогресията от непролиферативна към пролиферативна ретинопатия при самостоятелна употреба.

РКС-инхибиторите изглеждат са новите терапевтици, които могат да стопират или забавят прогресията на диабетните съдови усложнения. Употребата на неселективни РКС-инхибитори е свързана с много странични ефекти, които са значително по-малко при селективните.

Литература

- Greene D, Lattimer SA, Sima AAF. Sorbitol, phosphoinositides and sodium-potassium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1987; 316:599-606.
- Parker PJ. Inhibition of protein kinase C—do we, can we and should we? *Pharmacol Ther* 1999; 82:263-7.
- Nixon JS. In: Parker PJ, Dekker LV, editors. Protein kinase C. RG Landes Company; 1997; p. 205-36.
- Koya D, Jirousek MR, Lin Y-W, Ishii H, Kuboki K, King GL. Characteristics of protein kinase C isoform activation on the gene expression of transforming growth factor, extracellular matrix components and prostanoids in the glomeruli of diabetic rats. *J Clin Invest* 1997; 100:115-26.
- Jirousek MR, Gillig JR, Gonzales CM, Heath WF, Mc Donald III JH, Neel DA, et al. (S)-13((dimethylamino)methyl)-10,11,14,15-tetrahydro-4,9:16,21-dimethio-1H,13H-dibenzo(e,k)pyrrolo(3,4-H)(oxadiazacyclohexadecene-1,3(2H)-dione (LY333531) and related analogues: isoform selective inhibitors of protein kinase C beta. *J Med Chem* 1996; 39:2664-71.
- Bursell SE, King GL. Can protein kinase C inhibition and vitamin E prevent the development of diabetic vascular complications? *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 45:169-82.
- Ron D, Luo J, Mochly-Rosen D. C2 region-derived peptides inhibit translocation and function of beta protein kinase C in vivo. *J Biol Chem* 1995; 270:24180-7.
- Dorn II GW, Souroujon MC, Liron T, Chen CH, Gray MO, Zhou HZ, et al. Sustained in vivo cardiac protection by a rationally designed peptide that causes epsilon protein kinase C translocation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:12798-803.
- Kunisaki M, Brusell SE, Umeda F, et al. Normalization of diacylglycerol protein kinase C activation by vitamin E in aorta of diabetic rats and cultured rat smooth muscle cells exposed to elevated glucose levels. *Diabetes* 1994; 43:1372-7.
- Kunisaki M, Brusell SE, Clermont AC, et al. Vitamin E prevents diabetes induced abnormal retinal blood flow via the diacylglycerol protein kinase C pathway. *Am J Physiol* 1995; 269: E239-46.
- Bursell SE, Clermont AC, Aiello LP, Aiello LM, Schlossman DK, Feener EP, et al. High-dose vitamin E supplementation normalizes retinal blood flow and creatinine clearance in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22:1245-51.
- Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosh J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 154-60.
- Takeishi Y, Chu G, Kirkpatrick DM, Li Z, Wakasaki H, Kranias EG, et al. In vivo phosphorylation of cardiac troponin I by protein kinase C beta2 decreases cardiomyocyte calcium responsiveness and contractility in transgenic mouse hearts. *J Clin Invest* 1998; 102:72-8.
- Abiko T, Abiko A, Clermont AC, Shoelson B, Horio N, Takahashi J, et al. Characterization of retinal leukostasis and hemodynamics in insulin resistance and diabetes: role of oxidants and protein kinase C activation. *Diabetes* 2003; 52:829-37.
- Kuboki K, Jiang ZY, Takahara N, Ha SW, Igarashi M, Yamauchi T, et al. Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and in vivo: a specific vascular action of insulin. *Circulation* 2000; 101:676-81.
- Sotiropoulos KB, Clermont A, Yasuda Y, Rask-Madsen C, Mastumoto M, Takahashi J, et al. Adipose-specific effect of rosiglitazone on vascular permeability and protein kinase C activation: novel mechanism for PPAR-agonist's effects on edema and weight gain. *FASEB J* 2006; 20: 1203-5.
- Beckman JA, Goldfine AB, Gordon MB, Garret LA, Creager MA. Inhibition of protein kinase C prevents impaired endothelium-dependent vasodilation caused by hyperglycemia in humans. *Circ Res* 2002; 90:107-11.
- Tuttle KR, Bakris GL, Toto RD, McGill JB, Hu K, Anderson PW. The effect of ruboxistaurin on nephropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:2686-90.
- Parmer TG, Ward MD, Hait WN. Effects of rottlerin, an inhibitor of calmodulin-dependent protein kinase III, on cellular proliferation, viability, and cell cycle distribution in malignant glioma cells. *Cell Growth Differ* 1997; 8:327-34.