

A pravasztatin hatása tetrahydrobiopterin-érzékeny és -rezisztens praeclampsziás placenták NO-szintáz-aktivitására

Pánczél Zita dr.¹ ■ Supák Dorina dr.¹ ■ Kovács Bence dr.¹
Kukor Zoltán dr.² ■ Valent Sándor dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézet, Budapest

Bevezetés: A terhességek 3–8%-ában megjelenő praeclampsia kezelése még jelenleg sincs megoldva. Praeclampsziában elégtelen a NO szintézise, ami hozzájárulhat az emelkedett vérnyomáshoz, proteinuriához, a placenta kóros vascularisatiójához is. Praeclampsziás placentában a csökkent NO-szintézisnek az is oka lehet, hogy a NO-szintáz affinitása csökken a tetrahydrobiopterinhez (BH4), ezzel BH4-rezisztencia alakul ki. Az utóbbi években állatmodellekben és humánvizsgálatokban is megfigyelték, hogy a pravasztatin védhet a praeclampsia kialakulása ellen. A pravasztatin egyik ismert pleiotrop hatása az, hogy emeli a NO-szintáz aktivitását.

Célkitűzés: A pravasztatin hatásának leírása a BH4-rezisztens NO-szintáz aktivitására praeclampsziás placentában.

Módszer: A NO-szintáz aktivitását placentamikroszómában mértük C14-arginin szubsztráttal egészséges (n = 9) és praeclampsziás (n = 9) minta felhasználásával. A NO-szintáz aktivitását 0,02 µM, fiziológiás 0,2 µM és farmakológias 50 µM BH4 mellett mértük.

Eredmények: 9 praeclampsziás mintából egy volt BH4-rezisztens; a fiziológiás BH4-koncentráció nem növelte szignifikánsan a NO-szintáz aktivitását, míg az egészséges placenta-mikroszómák aktivitását átlagosan 60%-kal (p<0,01), a BH4-szenzitív praeclampsziás minták NO-szintáz-aktivitását 67%-kal (p<0,01) növelte. 10 µM pravasztatin 32–38%-kal növelte a NO-szintáz aktivitását mindegyik BH4-koncentrációnál az egészséges, a BH4-szenzitív és a BH4-rezisztens praeclampsziás mintákban is.

Következtetés: 10 µM pravasztatin a BH4-rezisztens placenta NO-szintáz-aktivitását hasonló mértékben növelte, mint a placenta fiziológiás BH4-koncentrációja (0,06–0,20 µM) a BH4-érzékeny NO-szintáz aktivitását. Vizsgálatunkkal tehát kimutattuk, hogy a pravasztatin a BH4-rezisztens praeclampsziás placenta NO-szintáz-aktivitását fiziológiás szintre emeli.

Orv Hetil. 2020; 161(10): 389–395.

Kulcsszavak: praeclampsia, placenta, NO-szintáz, pravasztatin

Effect of pravastatin on tetrahydrobiopterin-sensitive and -resistant NO synthase activity of preeclamptic placentas

Introduction: The treatment of preeclampsia, which occurs in 3–8% of pregnancies, is not yet resolved. In preeclampsia, NO synthesis is insufficient, which can contribute to hypertension, proteinuria and abnormal vascularization of the placenta. Decreased NO synthesis in the preeclamptic placenta may also be due to a decrease in the affinity of NO synthase for tetrahydrobiopterin (BH4), resulting in BH4 resistance. In recent years, pravastatin has been shown to prevent preeclampsia in animal models and in human studies. One of the known pleiotropic effects of pravastatin is that it increases NO synthase activity.

Aim: Description of the effect of pravastatin on BH4-resistant NO synthase activity in the preeclamptic placenta.

Method: NO synthase activity in the placental microsome was measured with C14 arginine substrate using healthy (n = 9) and preeclamptic (n = 9) samples. NO synthase activity was measured at 0.02 µM, physiological at 0.20 µM and pharmacological at 50 µM BH4.

Results: One of the 9 preeclamptic patients was BH4-resistant; physiologic BH4 concentration did not significantly increase NO synthase activity, whereas healthy placental microsomes showed a mean increase of 60% ($p < 0.01$), and BH4-sensitive preeclamptic specimen showed a 67% ($p < 0.01$) increase. 10 μM pravastatin increased NO synthase activity by 32–38% at each BH4 concentration in healthy, BH4-sensitive and BH4-resistant preeclampsia samples.

Conclusion: 10 μM pravastatin increased BH4-resistant placental NO synthase activity to a similar extent as placental physiological BH4 concentration (0.06–0.20 μM) to BH4-sensitive NO synthase activity. The NO synthase activity of BH4-resistant preeclamptic placenta can be increased by pravastatin to physiological level.

Keywords: preeclampsia, placenta, NO synthase, pravastatin

Pánczél Z, Supák D, Kovács B, Kukor Z, Valent S. [Effect of pravastatin on tetrahydrobiopterin-sensitive and -resistant NO synthase activity of preeclamptic placentas]. *Orv Hetil.* 2020; 161(10): 389–395.

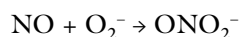
(Beérkezett: 2019. október 21.; elfogadva: 2019. november 20.)

Rövidítések

BH2 = dihidrobiopterin; BH4 = tetrahydrobiopterin; eNOS = endothelialis NOS; ETT = Egészségügyi Tudományos Tanács; ISSHP = International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy; IUGR = (intrauterine growth retardation) méhen belüli növekedési elmaradás; NADPH = (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát; NO = nitrogén-monoxid; NOS = nitrogén-monoxid-szintáz; pra = pravasztatin; sVEGFR = (soluble vascular endothelial growth factor receptor) az oldható vascularis endothelialis növekedési faktor receptora; TUKEB = Tudományos és Kutatásügyi Bizottság

A preeclampsia jelenleg is a legveszélyesebb terhességi kórképek közé tartozik, oki kezelése és hatékony megelőzése kielégítően a mai napig sincs megoldva. Kialakulásában a placentának kulcsszerepe van, ezért súlyosabb esetben a terhességet meg kell szakítani, a placenta eltávolításával a tünetek gyorsan enyhülnek. A hatékony kezelést az is akadályozza, hogy a betegség multifaktoriális: elégtelen táplálkozás, környezeti, genetikai tényezők egyaránt befolyásolják a kialakulását [1].

A NO mint hatékony fiziológiai vérnyomáscsökkentő szer már több mint húsz éve ismert [2]. A NO-t NO-szintáz izoenzimiek szintetizálják argininből. A preeclampsia egyik kritériuma a terhesség alatt kialakuló hypertonia [3]. Emiatt régen felmerült és igazolódott, hogy az elégtelen NO-termelés hozzájárulhat a preeclampsia kialakulásához. A csökkent, hatékony NO-szint kialakulásának több oka lehet. Hozzájárul a preeclampsias nők oxidatív stressze. A NO és a szuperoxid azonnal reaktív peroxinitrít alakul:



A NO átalakulása mellett a peroxinitrit is a patológiai folyamatokat erősíti. Oxidálóhatásán túl fehérjéket nitrálhat, működésüket rontva [4]. A placentában elsősorban az endothelialis NO-szintáz (eNOS) izoforma található. A NOS működése tetrahydrobiopterint (BH4) igényel. Korábbi munkánk során kimutattuk, hogy a placenta BH4-koncentrációja a félteltési tartományban (0,11 μM) található, így a BH4 szintje jelentősen módosíthatja az enzimaktivitást.

Az első trimeszterben a trophoblast átlagos BH4-koncentrációja körülbelül $0,20 \pm 0,09 \mu\text{M}$, a terhesség terminusa után átlagosan $0,057 \pm 0,023 \mu\text{M}$ [5, 6]. A terhesség végén csökkenő NOS-aktivitás tapasztalható, ehhez hozzájárulhat a BH4-szint csökkenése is. Preeclampsias placenták eNOS-aktivitását mérve azt tapasztaltuk néhány esetben, hogy az nem emelkedik fiziológiai BH4-szintnél, a maximális aktivitás eléréséhez nagyon magas BH4-koncentráció szükséges. Ezeket a mintákat BH4-rezisztenseknek neveztük [5].

A sztatínok (3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim-A-reduktáz-inhibitorok) a leggyakrabban használt koleszterinszint-csökkentő gyógyszerek. Elsődleges hatásukon kívül a sztatínok pleiotrop hatásokkal is rendelkeznek. Pleiotrop hatásai közé proangiogén, antiinflammatoricus, antioxidáns, neuroprotektív és antitrombotikus tulajdonságok is tartoznak, beleértve az endothelium védelmét is. A preeclampsia endothelkárosodást is okoz, így a sztatínok potenciális terápiás használata preeclampsias betegeknek régen felmerült. A sztatínok potenciális teratogén hatásuk miatt terhesség alatt nem alkalmazhatók. Néhány bevezető tanulmány arra utal, hogy használatuk nagy kockázatú csoportban előnyös lehet. Egy pilotmunkában 20 magas kockázatú beteget véletlenszerűen két csoportra osztottak, az egyik csoportot pravasztatinnal, a másikat placebóval kezelték. A placebo csoport 40%-ánál preeclampsia alakult ki, míg a pravasztatinos csoportban nem volt preeclampsias eset [7].

Módszer

A vizsgálatba egészséges és preeclampsias terhes nőket vontunk be. A vizsgálatához az etikai engedélyt az ETT TUKEB adta meg (az engedély száma: 48995-2016/EKU). A betegek a preeclampsia diagnosztikai kritériumát az International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) 2018-as közleménye [3] szerint minden esetben kimerítették, a preeclampsias nőknek a terhesség 20. hetét követően a vérnyomása 140/90 Hgmm-nél nagyobb volt, és a vizelettel ürített fehérje meghaladta a 300 mg/nap értéket, vagy a vizelet

fehérjetartalma legalább ++ volt. Közvetlenül szülés után jég között a placentát átszállítottuk a laboratóriumba. A humán placenta-mikroszóma frakciójának van a legmagasabb NOS-aktivitása [8], emiatt késlekedés nélkül mikroszómát preparáltunk belőle a már közölt módon [9]. A mikroszóma-frakcióból fehérjemeghatározásra mintákat különítettünk el, majd legalább három részre osztva a mintákat $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk felhasználásig. A NO-szintáz aktivitását maximális enzimaktivitást biztosító körülmények között ($40\text{ mM Na/HEPES pH} = 7,4$; 1 mM Ca^{2+} ; 1 mM Mg^{2+} ; 1 mM ditiotritol) határoztuk meg különböző BH4-koncentrációknál. A NOS aktivitását placenta-mikroszómában mértük C14-arginin szubsztráttal egészséges ($n = 9$) és praeclampsziás ($n = 9$) minta felhasználásával. A mikroszóma preparálásakor a vízdoldékony, kis molekulatömegű anyagok nagy része a citoszól frakcióban marad, így a BH4 is. A BH4 érzékeny oxidációra, dihidrobiopterinné (BH2) alakul [10, 11]. A BH2 már nem kötődik az enzimhez, aktivitását nem emeli. Az oxidáció sebessége pH- és hőmérsékletfüggő, a tároláshoz használt enyhén savas ($\text{pH} = 5,0$) közegben, $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on az oxidáció lassú, fiziológiás környezetben ($\text{pH} = 7,4$; $37\text{ }^{\circ}\text{C}$) felgyorsul. Az aktivitás meghatározását az oxidáció okozta artefaktum elkerülése végett mindig BH4-érzékeny, egészséges szülésből származó standard mikroszómaminta használata mellett végeztük. Az enzimaktivitást az alapaktivitást biztosító $0,02\text{ }\mu\text{M}$, fiziológiás $0,2\text{ }\mu\text{M}$ és farmakológias $50\text{ }\mu\text{M}$ BH4 mellett mértük. A BH4-et közvetlenül a reakció elindítása előtt mértük a reakcióelegybe. A pravasztatin hatását $10\text{ }\mu\text{M}$ koncentrációnál vizsgáltuk.

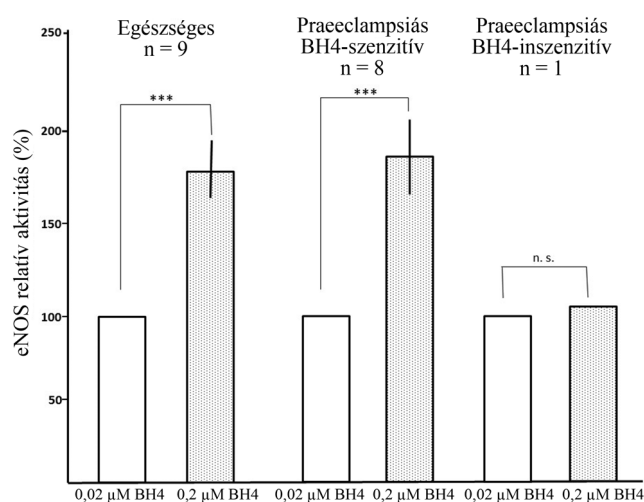
Eredmények

Munkánk során 9 egészséges és 9 praeclampsziás terheségből származó placenta eNOS-aktivitását vizsgáltuk. A vizsgálatba bevont páciensek klinikai adatait az 1. táblázat

1. táblázat | A vizsgálatban részt vevők klinikai adatai (Az értékek átlagot \pm SD jelentenek)

	Kontroll n = 9	Praeclampsziás n = 9	
Anyai életkor (év)	30,4 \pm 3,9	31,8 \pm 8,2	n. s.
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	108,9 \pm 7,8	163,3 \pm 17,3	p<0,001
Diasztolés vérnyomás (Hgmm)	74,3 \pm 6,7	103,3 \pm 7,1	p<0,001
Vizeletfehérje	0	++ vagy >300 mg/nap	
Terminus (hét)	39,8 \pm 0,4	33,6 \pm 2,6	p<0,01
Terhesség alatti súlygyarapodás (kg)	12,0 \pm 2,4	9,8 \pm 7,9	n. s.
Az újszülött tömege (gramm)	3449 \pm 132	1983 \pm 641	p<0,001

n. s. = nem szignifikáns



1. ábra

Placenta-mikroszómák relatív NOS-aktivitása fiziológiás BH4-koncentráció mellett. A 100%-os (alap)aktivitás $0,02\text{ }\mu\text{M}$ BH4 mellett mért enzimaktivitás ($0,02\text{ }\mu\text{M}$ BH4). A fiziológiás, $0,2\text{ }\mu\text{M}$ BH4 mellett mért aktivitások ($0,2\text{ }\mu\text{M}$ BH4) az egészséges és a BH4-szenzitív mintáknál átlag \pm SD értéket jelentenek

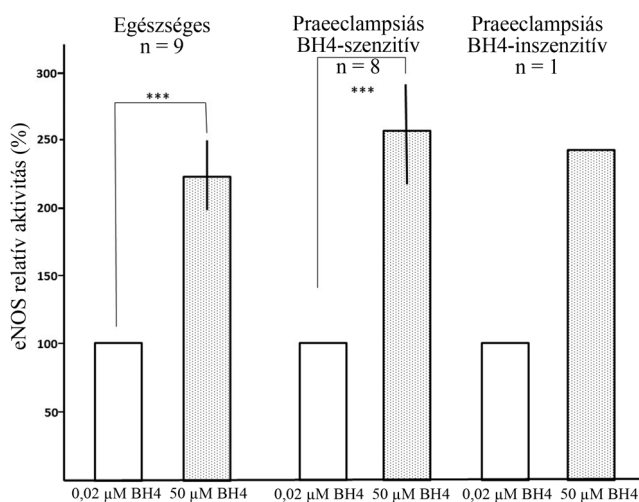
***p<0,001

BH4 = tetrahydrobiopterin; NOS = NO-szintáz; n. s. = nem szignifikáns; SD = standard deviáció

lázat tartalmazza. A 9 praeclampsziás minta NOS-aktivitásából egy volt BH4-rezisztens. A BH4-rezisztens páciens klinikai képe nem tért el a vizsgált praeclampsziás esetektől. Legmagasabb mért vérnyomása $160/110\text{ Hgmm}$ volt (a többi praeclampsziásé $150\text{--}200/90\text{--}110\text{ Hgmm}$); vizelet-fehérjetartalma ++; terhessége 31 hétig tartott (a többi praeclampsziásé $30\text{--}37$ hétig), az újszülött intrauterin növekedési retardált (IUGR) volt, súlya 1450 g (a többi patológiás esetben egy IUGR-eset volt, az újszülöttek tömege $1210\text{--}3360\text{ g}$); a terhesség alatti súlygyarapodása 8 kg (a többi praeclampsziásé – (!) $8\text{--}18\text{ kg}$). Ennek a mintának fiziológiás, $0,20\text{ }\mu\text{M}$ BH4-koncentrációja nem növelte szignifikánsan a NOS aktivitását, míg az egészséges placenta-mikroszómák aktivitását átlagosan 60%-kal ($p<0,01$), a BH4-szenzitív praeclampsziás minták NOS-aktivitását 67%-kal ($p<0,01$) növelte a $0,02\text{ }\mu\text{M}$ BH4 mellett mért alapaktivitáshoz képest (1. ábra). $50\text{ }\mu\text{M}$ BH4 mindhárom csoport (egészséges, BH4-szenzitív és BH4-inszenzitív praeclampsziás) NOS-aktivitását több mint a kétszeresére növelte (2. ábra). $10\text{ }\mu\text{M}$ pravasztatin $32\text{--}38\%$ -kal növelte a NOS aktivitását mind az egészséges, mind a BH4-szenzitív és BH4-inszenzitív mintákban. A hatás hasonló volt mindhárom BH4-koncentráció mellett; a 3. ábra a fiziológiás, $0,20\text{ }\mu\text{M}$ BH4-koncentrációnál mért pravasztatinhatást mutatja.

Megbeszélés

A humán placenta BH4-koncentrációja az eNOS K_M -értékének ($0,11\text{ }\mu\text{M}$) tartományában található. Az első trimeszterben a placenta átlagos BH4-koncentrációja en-

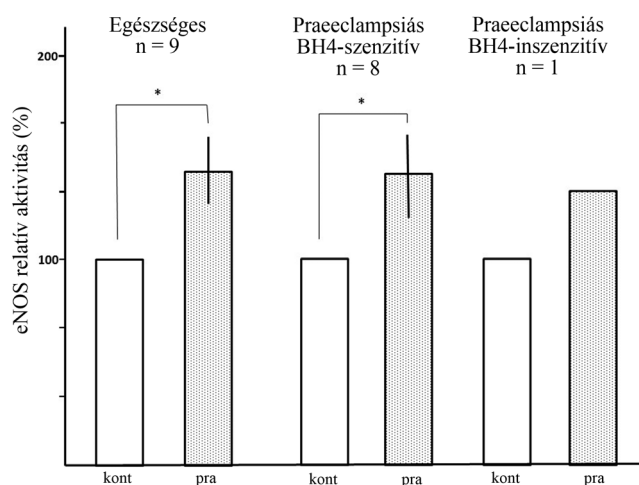


2. ábra

Placenta-mikroszómák relatív NOS-aktivitása 50 µM BH4-koncentráció mellett. A 100%-os (alap)aktivitás 0,020 µM BH4 mellett mért enzimaktivitás (0,02 µM BH4). Az 50 µM BH4 mellett mért aktivitások (50 µM BH4) az egészséges és a BH4-szenzitív mintáknál átlag ± SD értéket jelentenek

*** $p < 0,001$

BH4 = tetrahydrobiopterin; NOS = NO-szintáz; SD = standard deviáció



3. ábra

A pravasztatin hatása placenta-mikroszóma relatív NOS-aktivitására. A NOS-aktivitás minden pontban fiziológiás, 0,2 µM BH4 mellett mérve. A 100%-os (kont) aktivitás pravasztatin nélkül, 0,2 µM BH4 jelenlétében mért enzimaktivitás. A 10 µM pravasztatin (pra) mellett mért aktivitások az egészséges és a BH4-szenzitív mintáknál átlag ± SD értéket jelentenek

* $p < 0,05$

BH4 = tetrahydrobiopterin; NOS = NO-szintáz; SD = standard deviáció

nek kb. duplája (0,20 µM), ami a terhesség végére a harmadára (0,06 µM) csökken. A NOS aktivitása a placentában tehát jelentősen függ a BH4-koncentrációtól. Az eNOS dimer szerkezetű, két BH4-et köthet antikoooperatív módon. Az első BH4 kötése nagy affinitással történik, fiziológiás BH4-koncentrációk telítik, ez eredmé-

nyezi az eNOS alapaktivitását. A második BH4-et kis affinitással ($K_M = 0,11 \mu\text{M}$) köti az eNOS, így a terhesség végére a placenta NOS-aktivitása a maximális enzimaktivitáshoz képest csökken. Korábbi munkánk szerint 10 praecclampsziás placentahomogenizátumból 7 BH4-inszenzitívnek bizonyult [6]. Későbbi tanulmányok során kiderült, hogy a BH4 igen érzékeny a spontán oxidációra. Emiatt a placenta-eNOS BH4-szenzitivitását kimutató metodikán változtattunk. A placentahomogenizátumot mikroszómára cseréltük, ezzel a homogenizátumban lévő reaktívoxigén-származékokat eltávolítottuk. A módosított módszerrel mérve a BH4-inszenzitív placenták aránya jelentősen csökkent, 9 mintából egy mutatott inszenzitivitást. Ez arra utal, hogy praecclampsziában előfordulhat BH4-inszenzitivitás, de a praecclampsziás eseteknek kis részét érintheti. Az általunk vizsgált kis esetszám miatt nem határozható meg, hogy a praecclampsziában szenvedők hány százalékát érintheti a NOS BH4-érzékenység.

A BH4-inszenzitivitás többféleképpen is magyarázható. Egyrészt a praecclampsziára jellemző oxidatív stressz eliminálhatja a BH4-et, csökkentheti a NO-termelést [12], látszólagos inszenzitivitást okozva. Ezt alátámasztja, hogy placentahomogenizátumot vizsgálva az oxidatív stressz alatt álló praecclampsziás minták jelentős része BH4-inszenzitívnek bizonyult, míg az egészséges minták BH4-szenzitívek voltak, ezzel ellentétben mikroszómát használva a praecclampsziás 9 minta közül egy mutatott inszenzitivitást. A humán placenta-mikroszóma NADPH jelenlétében termelhet reaktívoxigén-gyököket [13]. A NOS működése NADPH-igényes, ezért elképzelhető, hogy a megfigyelt esetünkben a BH4-inszenzitivitást a túlermellet oxidatív gyökök okozták. Az oxidatív stressz okozta BH4-szint-csökkenés ellen antioxidáns kezelés segíthetne a betegeken. Korábbi munkánk során kimutattuk, hogy az aszkorbinsav védi a BH4-et az oxidációtól [10]. Több munkacsoport is vizsgálta az antioxidánsok (többek között C- és E-vitamin) preventív szerepét praecclampsia ellen, de egy friss metaanalízis nem támasztotta alá a felvetést [14]. A BH4-inszenzitivitás másik oka lehet a NOS BH4-affinitásának csökkenése, akár fehérjeszerkezetet érintő mutáció, akár posztranszlációs módosítás, akár környezeti tényező miatt. Környezeti tényező lehet a terhesség alatti cinkellátottság. Az eNOS BH4-kötő doménje közel található a Zn^{2+} -kötő doménjéhez, és a Zn^{2+} segíti az enzim BH4-kötését. A cinkhiány így csökkentheti az enzim affinitását a BH4-hez [15]. Ezt alátámasztja, hogy csökkent Zn^{2+} -tartalmat figyelt meg egy török munkacsoport praecclampsziás nők placentájában [16]. A kivitelezhetőbb szércinkkoncentráció-mérések eredményei ellentmondásosak. Pár éve elvégzett metaanalízisek szerint praecclampsziás terhes nők szércinkszintje alacsonyabb, mint az egészséges terhes nőké [17, 18]. A cink antioxidáns hatású, több mint 100 enzim működéséhez szükséges [19], emiatt nehéz kielégítő pontossággal magyarázni a cinkkezelések hatásmechanizmusát és azt, hogy a cink-

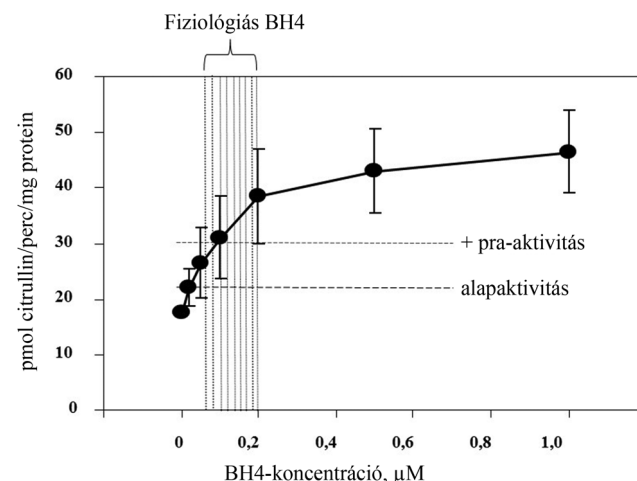
pótlás előnyös hatásaihoz milyen mértékben járulhat hozzá a NOS. Az értelmezést az is nehezíti, hogy a cink-et étrend-kiegészítőként nem önállóan, hanem egyéb ásványi anyagokkal, vitaminokkal együtt alkalmazzák. A cink mellett adott anyagok szintén befolyásolhatják a terhesség kimenetelét, ráadásul az orálisan alkalmazott cink felszívódását, hasznosulását is módosítják [20–22].

A praeclampsia multifaktoriális betegség, oka és oki kezelése nem ismert, súlyosabb esetben a terhesség terminációjával kezelik. A sztatinok lehetséges kedvező hatását praeclampsziában állatkísérletekben és humánvizsgálatokban is nyomon követték. Patkányokban sVEGFR-overexpresszióval és CBA/J x DBA/2 egerekben kiváltott kísérletes praeclampsziát sikeresen kezeltek pravasztatinnal [23]. Praeclampsziára nagy kockázatú (magas testtömegindex, dislipidaemia, hypertonia stb.) terhes nőket pravasztatinnal kezelve csökkent a praeclampsziás esetek aránya a kontrollcsoportéhoz képest [7]. A sztatinok hatásmechanizmusa praeclampsziás esetekben jelenleg intenzíven kutatott terület. Régóta ismert, hogy praeclampsziában elégtelen a NO-termelés, ami a vérnyomás emelkedésén túl a placenta elégtelen vascularisatiójához, tápanyagellátásához is hozzájárulhat. Humánvizsgálatokban igazolták, hogy a pravasztatin növelheti a vena umbilicalis endothelsejtekben a NOS-expressziót, tehát az enzimaktivitás emelkedése viszonylag lassan, órák, napok alatt zajlik le [24]. Korábbi munkánkban kimutattuk, hogy a pravasztatin gyorsan is képes expressziótól és foszforilációtól függetlenül a humán placenta NOS-aktivitását növelni. A hatás azon alapszik, hogy a pravasztatin növeli a NOS szubsztrátjának, az argininnek a felvételi sebességét, így az enzim argininellátottsága javul [9]. Praeclampsziás terhességben megfigyelték, hogy csökkenhet a szérumban argininszintje, ami hozzájárulhat a NOS-aktivitás csökkenéséhez, és emelheti az oxidatív stresszt [25]. A pravasztatin argininfelvétel növelő hatása így csökkentheti a placenta argininhiányát. Humán vena umbilicalis endothelsejteket argininnal kezelve sikerült az oxidatív stresszt is mérsékelni [16]. Praeclampsziában fokozott oxidatív stressz figyelhető meg. Az oxidatív stressz endothelkárosodást, gyulladási reakciót, vérnyomás-emelkedést okozhat. A placenta oxidatív stresszét növelheti a szuperoxid a BH4 oxidációjával. Az oxidálódott BH4 az eNOS szétkapcsolását eredményezheti, aminek során elektron kerülhet a molekuláris oxigénre, de az arginin már nem oxidálódik, a reakció végén szuperoxid képződik [26]. Az élettani terhességekben a placenta trophoblastsejtjei mélyen behatolnak a méh állományába, és az arteria spiralisokat átalakítják (remodelling). A remodellinget is károsíthatja az oxidatív stressz. Az ok-okozati viszonyok helyes értelmezése jelenleg részleteiben nem tisztázott. Fiziológias terhességekben a cytotrophoblast hypoxiás környezetben van, a hypoxia oxidatív stresszhez vezet, így a fokozott oxidatív stressz normálisnak tekinthető. Az abnormalis remodelling elégtelen oxigénellátottságot okoz, így a trophoblastinvázió akadályoztatottsága is vezethet

oxidatív stresszhez. Az úgynevezett „kétlépcsős modell” szerint az abnormalis implantáció, csökkent lepenyi perfúzió következtében (első lépcső) a keringésbe olyan faktorok kerülnek (sVEGFR, szolubilis endoglin), amelyek az anyai tünetek megjelenéséért (második lépcső) felelősek [27, 28].

Vizsgált esetünkben a BH4-inszenzitív placentának NOS-alapaktivitása van, amely nem emelhető fiziológias koncentrációjú BH4-gyel. A pravasztatin viszonylag enyhe (34%-os) NOS-aktivitást növelő hatása viszont elegendő ahhoz, hogy az enzim aktivitását fiziológias tartományba emelje (4. ábra). A placenta fiziológias BH4-koncentrációja K_M körüli érték, a NOS nem éri el maximális aktivitását. A pravasztatin enyhe NOS-aktivitást-növelő hatása előnyös lehet, mert az aktivitás ilyen mértékű emelésével a fiziológias tartományba kerül a NOS-aktivitás. Az emelkedett NO-termelés csökkentheti a vérnyomást, enyhítheti a praeclampsziában is megfigyelt vascularis rezisztenciát [29, 30]. Megfigyelésünk egy esetre korlátozódik, így további vizsgálatokra lesz szükség ahhoz, hogy az esetleges terápiás hasznot megállapíthassuk. A minimális esetszám ellenére biztató, hogy kimutattuk: pravasztatinnal a placenta NOS-aktivitása fiziológias szintre emelhető.

A sztatinterápia jelenleg kontraindikált terhesség alatt. A vizsgálatok eddigi eredményei ellentmondásosak. Néhány, kis esetszámú humánvizsgálat történt eddig. Van, amelyik nem támasztotta alá a pravasztatin feltételezett toxicitását, de volt olyan vizsgálat is, amelyben súlyos születési rendellenesség fordult elő a pravasztatinnal kezelt csoportban. Korai, önkéntes bejelentéseken alapuló beszámolóban idegrendszeri károsodást, végtag-rendellenességet írtak le. A vizsgált esetszám növelésével a súlyos rendellenességek előfordulásának aránya közeledett



4. ábra Egészséges placenta-mikroszóma NOS-aktivitásának BH4-koncentráció-függése. A vonalkézssal jelölt rész az egészséges primordialis és érett placenták átlagos BH4-koncentrációját jelzi

$n = 9 \pm SD$

BH4 = tetrahydrobiopterin; NOS = NO-szintáz; pra = pravasztatin; SD = standard deviáció

a sztatinnal kezelt és kezeletlen csoportok között. Nagyobb számú esetet vizsgálva enyhe következménynek számító korai terminust (38,4 vs. 39,3 hét; $p < 0,04$) és kisebb születési súlyt (3,14 vs. 3,45 kg; $p = 0,01$) figyelt meg. A súlyos események – mint halvaszületés (1-1 eset kezelt és kezeletlen csoportban), spontán abortusz (14 vs. 11) – kis száma miatt statisztikai adatokkal alátámasztott következtetéseket még nem lehet levonni [31, 32]. A terhesség alatt történő pravasztatinkezelés kockázatainak megállapításához nagy esetszámú felmérésre lenne szükség. Az eddigi eredmények szerint a pravasztatin védhet praeclampsziával szemben, mérséklődhet az intrauterin növekedési retardáció mértéke is [33, 34, 35].

Anyagi támogatás: A kézirat elkészülését és a kutatómunkát a Semmelweis Egyetem kutatási alapja és a Magyar Hypertonia Társaság anyagi támogatása tette lehetővé.

Szerzői munkamegosztás: K. Z., V. S., P. Z.: Tervezés. K. Z., V. S., S. D., P. Z., K. B.: Mintagyűjtés. K. Z., S. D., K. B.: Klinikai adatok. K. Z., S. D., K. B.: Biokémiai mérés, adatfeldolgozás. K. Z., P. Z., V. S., S. D., K. B.: A kézirat összeállítása, megírása. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek anyagi érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Peraçoli JC, Borges VT, Ramos JG, et al. Pre-eclampsia/eclampsia. Rev Bras Ginecol Obstet. 2019; 41: 318–332.
- [2] Moncada S. Nitric oxide. J Hypertens Suppl. 1994; 12: S35–S39.
- [3] Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. Pregnancy Hypertens. 2018; 13: 291–310.
- [4] Kukor Z, Valent S. Nitric oxide and preeclampsia. [A nitrogénmonoxid-szintézis zavarai praeclampsziában.] Orv Hetil. 2010; 151: 2125–2135. [Hungarian]
- [5] Kukor Z, Mészáros G, Hertelendy F, et al. Calcium-dependent nitric oxide synthesis is potently stimulated by tetrahydrobiopterin in human primordial placenta. Placenta 1996; 17: 69–73.
- [6] Kukor Z, Valent S, Tóth M. Regulation of nitric oxide synthase activity by tetrahydrobiopterin in human placenta from normal and pre-eclamptic pregnancies. Placenta 2000; 21: 763–772.
- [7] Costantine MM, Cleary K, Hebert MF, et al. Safety and pharmacokinetics of pravastatin used for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women: a pilot randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol. 2016; 214: 720.e1–720.e17.
- [8] Sahin-Tóth M, Kukor Z, Tóth M. Tetrahydrobiopterin preferentially stimulates activity and promotes subunit aggregation of membrane-bound calcium-dependent nitric oxide synthase in human placenta. Mol Hum Reprod. 1997; 3: 293–298.
- [9] Pánczél Z, Kukor Z, Supák D, et al. Pravastatin induces NO synthesis by enhancing microsomal arginine uptake in healthy and preeclamptic placentas. BMC Pregnancy Childbirth 2019; 19: 426.
- [10] Tóth M, Kukor Z, Vallent S. Chemical stabilization of tetrahydrobiopterin by L-ascorbic acid: contribution to placental endothelial nitric oxide synthase activity. Mol Hum Reprod. 2002; 8: 271–280.
- [11] Valent S, Tóth M. Spectrophotometric analysis of the protective effect of ascorbate against spontaneous oxidation of tetrahydrobiopterin in aqueous solution: kinetic characteristics and potentiation by catalase of ascorbate action. Int J Biochem Cell Biol. 2004; 36: 1266–1280.
- [12] Hesthammer R, Eide T, Thorsen E, et al. Decrease of tetrahydrobiopterin and NO generation in endothelial cells exposed to simulated diving. Undersea Hyperb Med. 2019; 46: 159–169.
- [13] Milczarek R, Sokolowska E, Hallmann A, et al. The NADPH- and iron-dependent lipid peroxidation in human placental microsomes. Mol Cell Biochem. 2007; 295: 105–111.
- [14] Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP, et al. Supplementation with vitamins C and E during pregnancy for the prevention of preeclampsia and other adverse maternal and perinatal outcomes: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2011; 204: 503.e1–503.e12.
- [15] Chreifi G, Li H, McInnes CR, et al. Communication between the zinc and tetrahydrobiopterin binding sites in nitric oxide synthase. Biochemistry 2014; 53: 4216–4223.
- [16] Açikgoz S, Harma M, Harma M, et al. Comparison of angiotensin-converting enzyme, malonaldehyde, zinc, and copper levels in preeclampsia. Biol Trace Elem Res. 2006; 113: 1–8.
- [17] Ma Y, Shen X, Zhang D. The relationship between serum zinc level and preeclampsia: a meta-analysis. Nutrients 2015; 7: 7806–7820.
- [18] Zhu Q, Zhang L, Chen X, et al. Association between zinc level and the risk of preeclampsia: a meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2016; 293: 377–382.
- [19] Hovdenak N, Haram K. Influence of mineral and vitamin supplements on pregnancy outcome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012; 164: 127–132.
- [20] Azami M, Azadi T, Farhang S, et al. The effects of multi mineral-vitamin D and vitamins (C+E) supplementation in the prevention of preeclampsia: an RCT. Int J Reprod Biomed (Yazd). 2017; 15: 273–278.
- [21] Zahiri Sorouri Z, Sadeghi H, Pourmarzi D. The effect of zinc supplementation on pregnancy outcome: a randomized controlled trial. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016; 29: 2194–2198.
- [22] Rumiris D, Purwosunu Y, Wibowo N, et al. Lower rate of preeclampsia after antioxidant supplementation in pregnant women with low antioxidant status. Hypertens Pregnancy 2006; 25: 241–253.
- [23] Kumasawa K, Ikawa M, Kidoya H, et al. Pravastatin induces placental growth factor (PGF) and ameliorates preeclampsia in a mouse model. Proc Natl Acad Sci USA 2011; 108: 1451–1455.
- [24] Ota H, Eto M, Kano MR, et al. Induction of endothelial nitric oxide synthase, SIRT1, and catalase by statins inhibits endothelial senescence through the Akt pathway. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010; 30: 2205–2211.
- [25] Kim YJ, Park HS, Lee HY, et al. Reduced L-arginine level and decreased placental eNOS activity in preeclampsia. Placenta 2006; 27: 438–444.
- [26] Aouache R, Biquard L, Vaiman D, et al. Oxidative stress in preeclampsia and placental diseases. Int J Mol Sci. 2018; 19: 1496.
- [27] Ahmed A, Rezai H, Broadway-Stringer S. Evidence-based revised view of the pathophysiology of preeclampsia. Adv Exp Med Biol. 2017; 956: 355–374.
- [28] Alasztics B, Kukor Z, Pánczél Z, et al. The pathophysiology of preeclampsia in view of the two-stage model. [A praeclampsia kórleltana a kétlépcsős modell tükrében.] Orv Hetil. 2012; 153: 1167–1176. [Hungarian]
- [29] Osol G, Ko NL, Mandalà M. Plasticity of the maternal vasculature during pregnancy. Annu Rev Physiol. 2019; 81: 89–111.

- [30] Valent S, Németh J, Sára L, et al. High early uterine vascular resistance values increase the risk of adverse pregnancy outcome independently from placental VEGF and VEGFR1 reactivities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011; 156: 165–170.
- [31] Taguchi N, Rubin ET, Hosokawa A, et al. Prenatal exposure to HMG-CoA reductase inhibitors: effects on fetal and neonatal outcomes. *Reprod Toxicol.* 2008; 26: 175–177.
- [32] Winterfeld U, Allignol A, Panchaud A, et al. Pregnancy outcome following maternal exposure to statins: a multicentre prospective study. *BJOG* 2013; 120: 463–471.
- [33] Putra RA, Effendi JS, Permadi W, et al. Role of statin as inducer of Hmox-1 system in treatment of preeclampsia. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2018; 64: 1–4.
- [34] Chimini JS, Possomato-Vieira JS, da Silva ML, et al. Placental nitric oxide formation and endothelium-dependent vasodilation underlie pravastatin effects against angiogenic imbalance, hypertension in pregnancy and intrauterine growth restriction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019; 124: 385–393.
- [35] Redecha P, van Rooijen N, Torry D, et al. Pravastatin prevents miscarriages in mice: role of tissue factor in placental and fetal injury. *Blood* 2009; 113: 4101–4109.

(Kukor Zoltán dr.,
Budapest, Pf. 2, 1428

e-mail: kukor.zoltan@med.semmelweis-univ.hu)

A **Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kara** örömmel tesz eleget annak a hagyománynak, hogy volt diákjait jubileumi díszoklevéllel tünteti ki.

Kérjük ezért azokat az orvosokat, akik diplomájukat az egyetem jogelődjénél, a BUDAPESTI KIRÁLYI MAGYAR PÁZMÁNY PÉTER TUDOMÁNYEGYETEMEN, a PÁZMÁNY PÉTER TUDOMÁNYEGYETEMEN, a BUDAPESTI ORVOSTUDOMÁNYI EGYETEMEN, illetve a SEMMELWEIS ORVOSTUDOMÁNYI EGYETEMEN

1945-ben
1950-ben
1955-ben
1960-ben
1970-ben

szerezték meg, és szakterületükön legalább 30 évig dolgoztak, nyújtsák be kérelmüket a *platina, rubin, vas, gyémánt*, illetve *arany díszoklevél* elnyerése érdekében **2020. április 30-ig**, a következő címre, az alábbi jelentkezési lapon.

Semmelweis Egyetem Általános – Orvostudományi Kar

Dékáni Hivatal

1085 Budapest, Üllői út 26. vagy 1428 Budapest Pf. 2

A jubileumi díszoklevelek átadására előreláthatóan októberben kerül sor. A pontos időpontról meghívó útján küldünk értesítést.

JELENTKEZÉSI LAP

arany, gyémánt, vas, rubin és platina díszoklevélhez

NÉV
(névváltoztatás feltüntetésével)

Születési idő:

Diploma kelte:

Lakcím:

Telefonszám:

E-mail cím:

Utolsó munkahely:

Rövid szakmai önéletrajz:

Aláírással hozzájárulok ahhoz, hogy fenti adataimat – az **ALUMNI tevékenységgel** összefüggésben – a SEMMELWEIS ALUMNI Iroda kezelje.

Dátum:

.....
kérelmező aláírása

Aláírással hozzájárulok ahhoz, hogy a lakóhelyem szerinti illetékes önkormányzat megkeresésére, kerületi ünnepségre történő meghívás céljából az elérhetőségeim kiadásra kerüljenek.

A megfelelő válasz aláhúzendő.

IGEN

NEM