



Original Article: ESPRESSIONE DI FAS APOPTOSI GENE MRNK INFARTO MIOCARDICO ACUTO, LA SUA DINAMICA NEI PERIODI ACUTA E SUBACUTA DELLA MALATTIA E LA POSSIBILITÀ DI PROCESSO DI REGOLAZIONE FARMACOLOGICA

Citation

Belousov S.S., Novikov V.V., Shahov B.E., Kuznecov A.N., Novikov D.V., Espressione di Fas apoptosi gene mRNK infarto miocardico acuto, la sua dinamica nei periodi acuta e subacuta della malattia e la possibilità di processo di regolazione farmacologica. *Italian Science Review*. 2014; 4(13). PP. 256-259. Available at URL: <http://www.ias-journal.org/archive/2014/april/BelousovS.pdf>

Authors

S.S.Belousov, Dr. Med. Sci., Professor, Nizhny Novgorod State Medical Academy, Russia.

V.V.Novikov, Nizhny Novgorod State Medical Academy, N. I. Lobachevsky Nizhny Novgorod State University, Russia.

B.E.Shahov, Nizhny Novgorod State Medical Academy, N. I. Lobachevsky Nizhny Novgorod State University, Russia.

A.N.Kuznecov, Nizhny Novgorod State Medical Academy, N. I. Lobachevsky Nizhny Novgorod State University, Russia.

D.V.Novikov, Nizhny Novgorod State Medical Academy, N. I. Lobachevsky Nizhny Novgorod State University, Russia.

Submitted: March 25, 2014; Accepted: April 15, 2014; Published: April 27, 2014

Apertura di apoptosi in infarto miocardico acuto e dopo che stabilire principi di regolazione genetica dell'apoptosi, in cui di questa scoperta gli autori Dzh.Salston, R.Gorvits S.Brennon e nel 2002 è stato insignito del Premio Nobel, ha rivoluzionato la nostra comprensione della patogenesi di attacco di cuore e di individuare nuove modalità la sua politica di trattamento e la prevenzione. Apoptosi costitutivamente è costantemente fluisce al cuore e altri organi, il controllo dell'omeostasi cellulare, ed eliminare un cellule geneticamente modificate che minacciano la salute dei tessuti e dell'intero organismo. E 'dimostrato che l'attivazione dell'apoptosi nel miocardio è fenomeno essenziale in infarto miocardico acuto ed è caratterizzata dalla proliferazione nella zona peri-infarto. Inoltre, l' apoptosi attiva osservato nel miocardio dei ventricoli del

cuore, e anche dopo il periodo acuto, che porta alla morte della zona di espansione del miocardio, morte di endoteliale vascolare indebolire la sua azione cardioprotettiva. Apoptosi attivo dopo infarto miocardico osservato nei cuori delle persone che sono morte di un attacco di cuore un paio di settimane o addirittura mesi. L'apoptosi è considerato da molti ricercatori che elaborano corso di chiave e la prognosi di infarto miocardico, e il suo obiettivo inibizione importante nella prevenzione delle complicanze post-infarto (insufficienza cardiaca, aritmie, aneurismi e si spezza il cuore.)

Gli obiettivi del presente lavoro era di studiare l'espressione genica di apoptosi Fas, in pazienti con infarto miocardico acuto dal primo giorno di insorgenza e la loro dinamica in fase acuta e subacuta di infarto miocardico. Inoltre ha studiato gli

effetti sulla espressione genica di apoptosi farmaco levocarnitina (Elkar) aventi un'azione protivoapoptoticheskim.

Il numero di osservazioni e metodi di ricerca

Un totale di 28 pazienti sono stati inclusi macrofocal (Q) infarto. Il gruppo di controllo era costituito da 20 volontari sani e usato come gruppo di confronto.

Lo studio genetico è stato condotto in pazienti determinando il livello di RNK messaggero dei Fas gene nel sangue di pazienti con PCR in tempo reale utilizzando l'apparato di LT-Light. Determinati livelli di mRNK di due forme: forme legata alla membrana e solubili di un gene Fas, a seconda della funzione e il numero dei geni corrispondenti. Calcolo del RNK e geni è stata eseguita utilizzando il programma informatico REST (Pfaffl M, @2001-2009). Nel determinare l'espressione genica, il programma utilizza il valore relativo-R, derivabile dalla formula

$$R = E \cdot (-\Delta\Delta C_p \text{ Ref-Cp gene bersaglio}).$$

Nella formula E (Efficiency)=2, ed esprime un valore che aumenta la concentrazione di mRNK in un singolo ciclo. Cp-il numero di cicli prima della curva di fluorescenza; Confronto Ref-designazione gene (il controllo) e Target-Gena bersaglio.

Valore trovato-(R) indica la misura desiderata (efficace mirata) attiva in termini di espressione genica rispetto al pokoyuschimsya genoma. Il valore numerico di R è una quantità adimensionale. Si ritiene che la determinazione del livello ematico valore assoluto del gene non ha vantaggi rispetto l'espressione relativa di informativeness. Questo programma è stato progettato da programmatori Germania, Gran Bretagna (M.Pfaffl et al) per calcolare il relativo (intergruppo) rapporto tra l'espressione genica. Tutti i dati sono presentati in confronto con il livello di "gene housekeeping", il livello della ubiquitina

gene, che è considerato il più stabile e ha un punto di partenza per i cosiddetti risultati normalizzati. Lo studio condotto confrontando l'espressione dei dati medi di espressione genica di mRNK(mFas sFas e forma) tra pazienti e gruppi sani; Nell'analisi dei geni usati confronto basale media di gruppo e dei dati di avanzamento. Statistiche attendibili sono iscritti al valore di "p" inferiore a 0,05.

Questi risultati

Il livello di mRNK del gene mFas sani normalizzati grandi mFas USB, è uguale a 0,0824; Valore medio gruppo di questo gruppo di pazienti indicatore di infarto miocardico acuto nei primi giorni al ricovero di pazienti in ospedale pronto soccorso uguale 0,01,845 mila, che era significativamente più alta (p=0,018) del livello. Nel considerare questi valori numerici devono essere tenuti in considerazione che il loro valore è inversamente proporzionale alla espressione genica misurata: cioè minore è questo indice, maggiore è l'espressione genica viene visualizzato e viceversa.

Elevato anche in pazienti con livelli sierici della forma solubile di mRNK sFas, raggiunti nei pazienti nei primi giorni del gruppo valori medi di 0,05111, che era del 20% superiore alla norma. Prestazioni individuali di mRNK sono stati distribuiti tra il -7 e il +47% della norma.

Durante il trattamento, consistente nella applicazione di una serie standard di farmaci (antianginosi, fondi antiplastrinici APF inibitori) e altri (se necessario), abbiamo osservato alla fine della prima espressione genica settimana aumento dell'apoptosi. Una settimana dopo, l'espressione di mRNK mFas era in un gruppo di pazienti con infarto è 0,0041, che indicava una statisticamente significativa (p=0,000,045 mila), superando la norma bersaglio. Una settimana dopo livelli elevati di mRNK Fas anche mantenuti elevati in relazione al valore normale (p=0,03,057 mila).

Per quanto riguarda le differenze nei livelli di mRNK all'ammissione sFas, una

settimana e due settimane di trattamento, non ha mostrato l'affidabilità tra il mezhetaapnymi rifrazione geni studiati funzionano nel trattamento standard, anche se c'era un aumento di concentrazione di mRNK. A differenza norma indicatore statistico è stato solo nella seconda settimana di trattamento: 0,1008. Questo livello viene confrontato con il livello di espressione basale sano mRNK e sFas apparso significativamente ridotto ($p=0,006,757$ mila).

Lo studio dei livelli di mRNK nel sangue di pazienti con infarto è stato condotto in un gruppo di pazienti che hanno subito corsi dieci giorni di L-carnitina (farmaco Elkar) società nazionale "Peak-Pharma, Moscow). Il farmaco è stato somministrato in una dose giornaliera di 600 mg due volte al giorno per via endovenosa per 3 giorni, dopo di che i pazienti sono stati trasferiti alla forma orale del trattamento farmacologico con la stessa dose di 7 giorni. Controllo del livello di mRNK del gene e mFas sFas stata attuata ad intervalli di 7 giorni, altre due volte. Gruppo di confronto in questo studio è stato un gruppo di pazienti con infarto miocardico che non hanno ricevuto il trattamento con questo farmaco.

Il monitoraggio del livello di Fas mRNK in questo studio ha dimostrato che rispetto ad un gruppo di livello droga greggia di espressione genica e gene mRNKmFas mRNKsFas era una settimana e dopo due settimane di trattamento era significativamente inferiore rispetto al gruppo di controllo, così come indicatori di valori iniziali, che ha confermato il livello genetico anti-apoptotico efficienza Elkar. Va notato anche che il trattamento Elkar effetti collaterali del farmaco sono stati notati.

Discussione dei risultati e conclusioni

Dopo la scoperta del fenomeno di apoptosi in infarto tessuto (Gottlieb et al, 1994) è stata identificata mediante studi morfologici che l'apoptosi miocardica acuta dei cardiomiociti viene rilevata in maniera significativa un maggior numero di cellule

rispetto al numero di cellule che muoiono per necrosi e apoptosi nel miocardio non avviene solo durante la fase acuta di un attacco di cuore, ma nel periodo post-infarto, andando oltre la fase acuta della malattia, ha continuato per diverse settimane e anche mesi (P.Anversa, J, Kajstura et al 1995-2002).

Abbiamo osservato aumento dei marker sierici di proteine apoptosi (sFas, CD64, CD30, CD38 e altre proteine apoptosi correlato) durante 3-4 settimane dopo l'insorgenza di infarto. Perché lo sviluppo e il corso di apoptosi correlato e regolata dalla genetica, è stato suggerito che questo meccanismo può essere associato con la post-MI genica duratura esistente.

Tra questi geni, direttamente o indirettamente correlate all'apoptosi, potenziare o inibire, ci sono più di 20 geni. Tra questi geni, abbiamo osservato i geni che sono direttamente collegati alla sintesi di recettori e ligandi di apoptosi svolgere un ruolo importante nel funzionamento della via estrinseca di apoptosi-Fas gene e le forme-una forma legata alla membrana e solubile. I nostri dati hanno mostrato che il livello di mRNK sFas mRNKmFas e nella fase acuta di infarto è aumentato e rimane elevato per le prossime due settimane, il che può spiegare il motivo del ritardo in questi termini l'attività apoptosi. Corso di dieci giorni di trattamento Elkar iniziato con i primi giorni di un attacco di cuore, ha provocato una riduzione di espressione di entrambi i geni e alla fine mRNK mFas sFas della prima settimana di assunzione del farmaco e la seconda settimana.

Abbiamo ottenuto in uno studio pilota utilizzando una valutazione quantitativa dell'espressione genica mRNK di apoptosi dati hanno mostrato che un breve ciclo Elkar pazienti in fase acuta di infarto miocardico è stata inibita significativamente il livello dei geni investigati.

Negli ultimi anni, stampa nazionale ed estera ri-valutato l'efficacia dei trattamenti geneticamente malattie monogeniche e poligeniche nella pratica clinica. Nel 2011, in questo articolo uno dei più

autorevoli riviste scientifiche "Science", pubblicato da un gruppo di esperti internazionali (USA, Francia, Canada), in cui gli autori hanno avvertito di "euforia genetica bolla gonfia" causato dalla previsione di un rapido successo della terapia genica nella pratica della medicina. Un avvertimento simile fatto dal Ministero della Salute della Federazione Russa (2012) e un certo numero di scienziati di fama nel paese (E.V.Parfenova, V.F.Tkachuk).

Condotto effetti prospettici di studio all'estero controllate efficacia del trattamento di infarto miocardico e malattia coronarica geneticamente "Euroinject". "CAT", "RAVE", "RIPA", e molti altri, hanno dato risultati insoddisfacenti, e inoltre evidenziato una serie di gravi effetti collaterali e rischi. Iniziato nel nostro paese nuovi farmaci genetici per trattare le malattie ischemiche (Angiostimulin, Korvizan, Neovaskulgen, Cardionate) non è riuscito a datare le prove richieste e nessuno di loro non avevano ricevuto il permesso di

utilizzare nella pratica clinica. L'effetto desiderato è probabile che essere raggiunto attraverso un migliore metodo di biotecnologia di ingegneria genetica, i metodi di introduzione di geni.

Modi alternativi di modulazione (inibizione o, in alternativa, la stimolazione) di geni coinvolti nella eziologia e patogenesi delle malattie legate alla violazione delle loro funzioni, sono effetti farmacologici sulle attività dei geni nelle cellule apoptosi direttamente, attivamente in fase di studio. I primi successi in questo senso hanno dato risultati positivi (kardiovalol e come indicato dai nostri dati, L-carnitina, Elkar). Regolamentazione farmacologica di ridondanza apoptosi può essere un'alternativa ad altri tipi di terapia genica, in particolare inefficace e non permette ancora per l'uso clinico di terapia genetica e, soprattutto, può essere eseguito come una terapia genica alternativa è attualmente disponibile.