

Az ezetimibe csökkenti emberi monociták/makrofágok koleszterinészter tartalmát és módosítja a CD13 sejten belüli eloszlását

Orsó Evelin¹, Horst Robenek², Gerhard Liebisch¹, Werner Kramer³ and Gerd Schmitz¹
(¹UKR Inst. f. Clin. Chem. Labor. Med., Regensburg; ²Leibniz Inst. f. Atheroscler. Res., Muenster; ³Sanofi-Aventis Germany Ltd., Frankfurt am Main, Germany)

Az ezetimibe (EZ) egy széles körben alkalmazott koleszterinszint csökkentő szer, amely a bélből történő koleszterin felszívódását gátolja, illetve glukuronidátlan formában SOAT1 (acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase) enzim-inhibitor. Kifejlesztésekor sztatinokkal kombinált adásra szánták, mivel EZ és 'sztatin' (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A-reductase blokkoló) együttes adásával nagyobb mértékű koleszterinszint csökkenés érhető el, mint az egyes szereket önmagukban alkalmazva. A glukuronidált EZ (EZg) hatása a bélhámsejtek és a májsejtek apikális plazmamembránjában található NPC1L1 (Niemann-Pick C1-like 1) molekulán keresztül érvényesül, azonban más mechanizmusokat (pl. CD13 (aminopeptidase-N), annexin II/caveolin-1) is leírtak.

Kísérleteinkben EZ és EZg emberi monocita-makrofág rendszerben kifejtett sejtszintű hatását vizsgáltuk. Lényeges, hogy az emberi monocita-makrofág sejtek nem expresszálják az NPC1L1 és caveolin-1 fehérjéket. A sejtek egy részét atherogén hatású eLDL-lel (enzimatikusan módosított low-density-lipoprotein) töltöttük.

Konfokális mikroszkópos és FRET (fluorescence-resonance-energy-transfer) módszerek alkalmazásával igazoltuk, hogy az EZ módosítja a membrán-mikrodomének integritását és szétkapcsolja a CD13 és CD64 (Fcγ receptor-I) ko-receptorok asszociációját. Az EZg nem rendelkezik ilyen hatással.

Immunoarannyal kombinált fagyasztva törés technikával kimutattuk a CD13 jelenlétét a sejtek plazmamembránjában, citoplazmájában, valamint *transz*-Golgi és endo-lizoszomális struktúráiban. Atherogén eLDL hatására – kontrollokhoz képest – nagyobb mennyiségű CD13 halmozódik fel a sejtek plazmamembránjában, ez a hatás EZ adásával semlegesíthető. A sejtek *in vitro* EZ-kezelése az intracelluláris koleszterinészter koncentráció csökkenéséhez vezet, amely a szer SOAT1-gátló hatásának következménye.

A fenti mechanizmusok leginkább az EZ CD13 fehérjén keresztül megvalósuló koleszterincsökkentő és érlelmeszesedés ellenes hatásának részei makrofágokban.

Immunogold-jelölés emberi monocita-makrofág sejtek fagyasztva töréssel készített replikáin. Reprezentatív elektronmikroszkópos felvétel.

Az intracelluláris CD13-mal jelölt vezikulák egyidejűleg CD107a-val is jelölhetők. A CD107a (LAMP-1, lysosomal-associated-membrane-protein-1) az endo-lizoszomális struktúrák markere, tehát a két fehérje ko-lokalizációja a CD13 endo-lizoszomális jelenlétére utal. A CD107a ezen kívül a plazmamembrán E-oldalán (extracelluláris) is kimutatható.

Lépték: 0.2 μm

CD13: 18 nm-es aranyzemcsével jelölve, vastag nyíl;

CD107a: 12 nm-es aranyzemcsével jelölve, vékony nyíl;

