

Systemibiologia paljastaa statiinien aiheuttamien lihastoksisten muutosten aineenvaihduntateitä ja plasman biomerkkiaineita

A systems biology strategy reveals biological pathways and plasma biomarker candidates for potentially toxic statin induced changes in muscle

Reijo Laaksonen¹, Mikko Katajamaa², Hannu Päivä³, Marko Sysi-Aho⁴, Lilli Saarinen², Päivi Junni², Dieter Lütjohann⁵, Joël Smet⁶, Rudy Van Coster⁶, Tuulikki Seppänen-Laakso⁴, Terho Lehtimäki⁷, Juhani Soini², Matej Orešič⁴

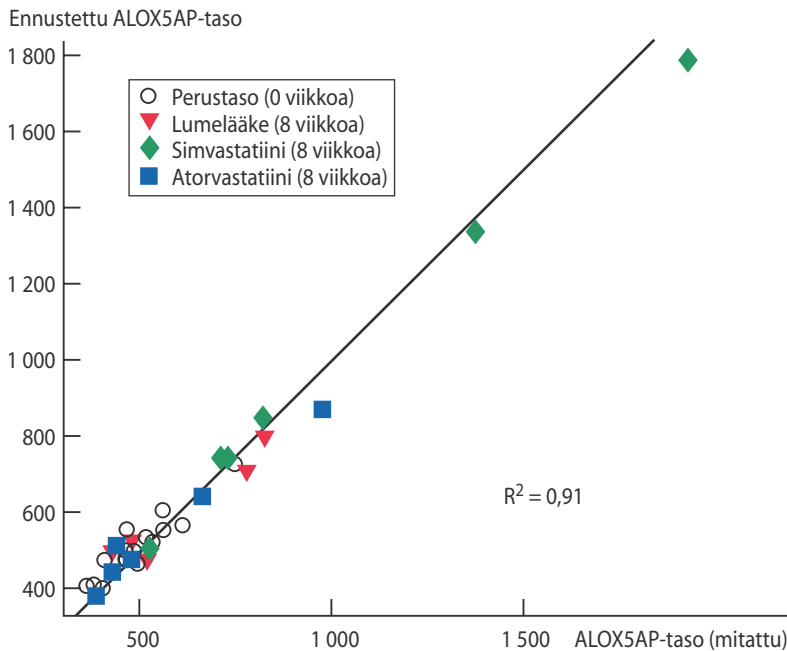
PLoS ONE 2006;1:e97. [doi:10.1371/journal.pone.0000097]

Statiinien on useissa kliinisissä tutkimuksissa osoitettu olevan tehokkaita ja turvallisia plasman kolesterolipitoisuutta pienentäviä lääkkeitä. Valtimotautien ehkäisy uusimpien hoitosuosittelujen tavoitteena on vähentää suuren riskin potilailla plasman LDL-kolesterolipitoisuutta pysyvästi alle arvon 2,5 mmol/l. Tämän hoitotason saavuttamiseen tarvittavaan tehokkaaseen suuriannoksiseen statiinihoitoon liittyy kuitenkin lisääntynyt lihasvaurioriski, ja joissakin harvinaisissa tapauksissa seurauksena saattaa olla kohtalokas rhabdomyolyyysi.

Statiinihoidon haittavaikutuksille ei toistaiseksi ole riittävän herkkää ja luotettavaa biomerkkiainetta, joka ilmaisisi lihassolujen toiminnassa tapahtuvat muutokset riittävän ajoissa ennen haittavaikutusten ilmaantumista. Uusien merkkiaineiden löytymistä estää myös se, että haittavaikutusten synnyssä mukana olevat solutason mekanismit tunnetaan huonosti.

Lihaskudokseen kohdistuvien vakavien haittavaikutusten vuoksi serivastatiinia valmistanut lääkeyritys joutui vetämään tämän valmisteen pois markkinoilta. Lääketeollisuuden kehitystyön kannalta olisi tärkeää, että merkittäviä haittavaikutuksia aiheuttavat lääkeaine-ehdokkaat voitaisiin seuloa pois jo kalliin kehitystyön varhaisvaiheessa tai ainakin ennen niiden markkinoille tuloa. Tätä varten tarvitaan uusia tutkimusmenetelmiä ja -käytäntöjä. Systemibiologia on elimistöä kokonaisuutena tutkiva tieteenala, joka yhdistää elämää ylläpitävien geenien, proteiinien ja biokemiallisten reaktioiden verkostot toisiinsa ja tarjoaa uusia, aikaisempaa tarkempia työkaluja elimistön toiminnan ja siihen vaikuttavien lääkeaineiden tutkimiseksi.

¹TAYS:n tutkimusyksikkö; ²Kansallinen DNA-mikrosirukeskus, Biotekniikkakeskus, Turun yliopisto ja Åbo Akademi; ³TAYS:n sisätautien klinikka; ⁴Kvantitatiivinen biologia ja bioinformatiikka, Valtion teknillinen tutkimuskeskus, Espoo; ⁵Department of Clinical Pharmacology, University of Bonn, Bonn, Germany; ⁶Department of Pediatrics, Division of Pediatric Neurology and Metabolism, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium; ⁷TAYS:n laboratorion keskus ja Tampereen yliopiston klinisen kemian toimiala.



KUVA. Plasmasta mitatut lipidiyhdisteet ennustavat lihaksen ALOX5AP-geenin ilmentymistasoa. Lassomenetelmällä muodostetussa regressiomallissa käytettiin yhteensä 25:tä lipidimuuttujaa. ALOX5AP = leukotrieenien synteesiin osallistuva proinflammatorinen geeni. R^2 = selityskerroin

Tässä tutkimuksessa vertailtiin atorvastatiinin ja simvastatiinin vaikutuksia lihasten aineenvaihduntaan ja plasman lipidiprofiileihin (lipidomiikka). Siinä hyödynnettiin aikaisemman kliinisen lääketutkimuksen plasma- ja lihasnäytteitä ja verrattiin atorvastatiinin (40 mg/vrk), simvastatiinin (80 mg/vrk) ja lumelääkkeen vaikutusta reisilihasnäytteen perimän kaikki geenit kattavaan ilmentymisprofiiliin ja plasman yksiskohtaiseen lipidikoostumukseen.

Lipidianalyysit tehtiin edistykselliseen massaspektrometriaan perustuvalla metabolomiikkatekniikalla, joka kykeni määrittämään plasmasta 132:n eri rasvayhdisteen pitoisuudet samanaikaisesti. Genomin ilmentymistasoja biostatistisesti analysoidaan (gene set enrichment analysis) testattiin myös tutkittujen statiinien vaikutukset noin 400 tunnettuun metaboliatiiehen.

Tutkimustulokset osoittivat tehokkaan simvastatiinilääkityksen vaikuttavan merkittävästi lihaksen aineenvaihduntaa ohjaaviin ja tuleh-

dusreaktioon liittyviin metaboliatieluihin ja geeniverkkoihin. Atorvastatiini (40 mg/vrk) sen sijaan ei aiheuttanut merkittäviä muutoksia lihaksen geenien ilmentymisessä. Tulosten perusteella pystyttiin mallintamaan useita aineenvaihduntareittejä, joiden toimintaan tehokas statiinihoito oli vaikuttanut. Yhdistämällä lihasnäytteiden geenitieto plasman lipidejä koskeviin tuloksiin onnistuttiin löytämään plasmasta statiinien haitallisiin lihasvaikutuksiin liittyviä uusia aineenvaihduntatuotteita. Näitä voitaneen käyttää herkinä merkkiaineina, jotka kuvastavat muutoksia lihaksen aineenvaihdunnassa tutkittaessa esimerkiksi kehitteillä olevien kolesterolilääkkeiden haittavaikutuksia. Tulokset osoittivat myös, että atorvastatiini ja simvastatiini vaikuttavat hyvin eri tavalla plasman kokonaislipidikoostumukseen huolimatta niiden yhtäläisestä vaikutuksesta plasman kokonais- ja LDL-kolesterolipitoisuuksiin.