

# HMG-CoA Redüktaz İnhibitörlerinin İntervertebral Disk Dejenerasyonunda Önemi

## The Importance of HMG-CoA Reductase Inhibitors in Intervertebral Disc Degeneration

### ÖZ

Aterosklerozun en etkili tedavi yöntemlerinden biri, kandaki kolesterol ve trigliseritlerin düzeyini azaltmak için kullanılan statinlerdir. Son çalışmalar, statinlerin lipit düşürücü etkilerine ek olarak hem pleiotropik etkilerinden hem de enflamatuvar sinyal yolları üzerindeki önemli rollerine değinmişlerdir. Araştırmalar bir yandan statinlerin enflamatuvar stokinlerin aktivasyonuna yol açtığından bahsederken diğer yandan statinlerin enflamatuvar yolların inhibisyonuna neden olabileceğini bildirmişlerdir. Bu derlemede; HMG-CoA redüktaz inhibitörleri olarak da bilinen statinlerin intervertebral disk dejenerasyonu ile ilgili sinyal yollarındaki öneminin araştırılması amaçlandı.

**Anahtar Sözcükler:** HMGB1/NF-κB sinyal yolağı, İntervertebral disk dejenerasyonu, NF-κB, NLRP3 enflamazom, SREBP1

### ABSTRACT

One of the most effective treatments for atherosclerosis is statins, which are used to reduce the level of cholesterol and triglycerides in the blood. Recent studies have addressed both the pleiotropic effects of statins and their important role in inflammatory signaling pathways, in addition to their lipid-lowering effects. On the one hand, studies mention that statins cause the activation of inflammatory cytokines, and on the other hand, they report that statins may cause inhibition of inflammatory pathways. In this review; it was aimed to investigate the importance of statins, also known as HMG-CoA reductase inhibitors, in signaling pathways related to intervertebral disc degeneration.

**Keywords:** Intervertebral disc degeneration, NF-κB, NLRP3 inflammasome, HMGB1/NF-κB signaling pathway, SREBP1

### GİRİŞ

Statinler olarak da bilinen 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri, aslında kandaki kolesterol seviyelerini düşürmek için kullanılan bir ilaç sınıfıdır (6). Karaciğerde kolesterol üretiminde anahtar rol oynayan HMG-CoA redüktaz enzimini inhibe ederek çalışırlar. Statinler bu enzimi bloke ederek karaciğer tarafından üretilen kolesterol miktarını azaltır ve LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) kolesterol seviyelerinin düşmesine yol açar (5). Basit bir şekilde tanımlayacak olursak HMG-CoA redüktaz, kolesterol seviyelerini düşürmek için kullanılan ilaçlar olan statinlerin hedefidir.

Statinler öncelikle yüksek kolesterol, hiperlipidemi ve ateroskleroz gibi durumların tedavisinde kullanılır. Bazen, özellikle mevcut kardiyovasküler hastalığı veya önemli risk faktörleri olan kişilerde, kalp krizi ve inme gibi kardiyovasküler olay riskini azaltmak için de reçete edilebilmektedirler.

Fermentasyon kaynaklı, doğal olan lovastatin, simvastatin ve pravastatin ya da sentetik olan fluvastatin, atorvastatin, servastatin ve rosuvastatin şeklinde doğal ya da sentetik oluşuna göre sınıflandırmak mümkündür. Ayrıca statinler hidrofilik ya da lipofilik özellikleri gibi farklı şekillerde sınıflandırılabilir. Atorvastatin, lovastatin, simvastatin, fluvastatin, pitavastatin gibi statinler lipofilik sınıfta yer alırken, rosuvastatin ve pravastatin hidrofilik grupta yer alan statinlerdir (17). Bu sınıflandırmalar, ilaçların LDL kolesterol düzeylerini düşürme ve kardiyovasküler olay riskini azaltma yeteneğine dayanmaktadır. Yüksek yoğunluklu statinler, orta yoğunluklu statinlere kıyasla genellikle LDL kolesterolünde daha fazla azalma sağlar.

Mevalonat yolağı olarak da bilinen HMG-CoA redüktaz sinyal yolağı (4), kolesterol, izoprenoidler ve diğer önemli moleküllerin sentezinden sorumlu olan metabolik bir yoldur. Bu aşamada ilk önce asetil-CoA oluşum yolağı denilen, karbon-

hidratlardan, yağlardan ve proteinlerden türetilen asetil-CoA'nın, HMG-CoA'ya dönüştürülmesiyle başlar. HMG-CoA daha sonra yolun hız sınırlayıcı adımı olan HMG-CoA redüktaz enzimi tarafından mevalonata indirgenir. Mevalonat daha sonra fosforile edilir ve dekarboksile edilerek çeşitli izoprenoidlerin sentezi için yapı taşı görevi gören izopentenil pirofosfat üretilir. İzopentenil pirofosfat, geranil pirofosfat sentaz ve farnesil pirofosfat sentaz gibi enzimlerin etkisiyle geranil pirofosfat ve farnesil pirofosfat dahil olmak üzere daha uzun zincirli izoprenoidler oluşturmak için bir dizi yoğunlaşma reaksiyonuna girer. İzoprenoidler, uygun işlevleri için gerekli olan prenilasyon ve karboksilasyon gibi proteinlerin transilasyon sonrası modifikasyonunda önemli roller oynarlar. Prenilasyon, spesifik proteinlere farnesil veya geranilgeranil gibi lipid gruplarının eklenmesini içerir ve bunların membranla birleşmesini ve sinyalleme aktivitesini sağlar (7). Ras, Rho ve Rac gibi küçük GTPazlar dahil olmak üzere prenilenmiş proteinler, hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu, hücre iskeleti organizasyonu ve sinyal iletimi dahil olmak üzere çeşitli hücresel süreçlerde anahtar rol oynar. Bu süreçler hücre fonksiyonu, çoğalması ve hayatta kalması için gereklidir (7).

Genel olarak HMG-CoA redüktaz sinyal yolu, hücresel fonksiyon ve sinyalleşme için gerekli olan kolesterol ve izoprenoidlerin sentezi için çok önemlidir. Bu yolağın düzensizliği hiperkolesterolemi, ateroskleroz ve kanser gibi çeşitli hastalıklara yol açabilir ve bu da onu statinler gibi terapötik müdahaleler için önemli bir hedef hâline getirir (9).

Son araştırmalar, HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (statinler) ile intervertebral disk (İVD) dejenerasyonu (İVDD) arasında potansiyel bir ilişki olduğunu öne sürse de kesin mekanizmalar hâlâ araştırılmaktadır. Statinlerin antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (19). Bu özellikler, çevre dokulardaki disk dejenerasyonunun ilerlemesinde rol oynadığına inanılan enflamasyonu azaltarak, İVD'ye potansiyel olarak fayda sağlayabilir (1).

Bazı çalışmalar statinlerin, proteoglikanlar ve kolajen gibi İVD'de hücre dışı matriks (ECM) bileşenlerinin sentezini destekleyebileceğini ileri sürmektedir (11). Bu bileşenler diskin yapısal bütünlüğünü ve hidrasyonunu korumak için gereklidir.

Statinler öncelikle karaciğerde kolesterol sentezini inhibe ederek çalışır. Kolesterol metabolizması İVD sağlığıyla bağlantılıdır, çünkü kolesterol türevleri İVD'de birikebilir ve dejenerasyona katkıda bulunabilir. Statinler, kolesterol düzeylerini sistemik olarak düşürerek dolaylı olarak disk sağlığını etkileyebilir. Ayrıca statinlerin, kemiğin yeniden şekillenmesinde rol oynayan osteoblastik aktiviteyi etkilediği de gösterilmiştir (10). Kemik yoğunluğu ve yapısındaki değişiklikler omurganın biyomekaniğini etkileyebilir ve potansiyel olarak İVDD'ye katkıda bulunabilir.

Bununla birlikte, statin kullanımı ile İVDD arasındaki ilişkinin hâlâ devam eden bir araştırma konusu olduğunu ve ilgili mekanizmaların ve klinik sonuçların tam olarak anlaşılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu belirtmek önemlidir. Ek olarak, bazı çalışmalar statinlerin disk sağlığı açısından potansiyel faydalarını öne sürerken, diğerleri çelişkili sonuçlar bildirmiştir. Bu nedenle, İVDD'nin önlenmesi veya tedavisi için statinlerin kullanımına dikkatle yaklaşılmalı ve daha fazla araştırma ve klinik kanıtlarla yönlendirilmelidir (16).

İntradiskal simvastatin enjeksiyonunun, kesici alet yaralanmasının neden olduğu İVDD'nin progresyonunu geciktirebileceği bildirilen bir çalışmada, sıçan kuyruk disklerindeki nükleus pulpozus (NP)'a enjekte edilen termo-duyarlı PEG-PLGA-PEG jeline yüklenen tek doz simvastatin test edilmiştir (18). Bu uygulama sonrasında agrekan ekspresyonunu ve sülfatlanmış glikozaminoglikan içeriğinin artma eğiliminde olduğu belirtilen çalışmada, BMP-2, kolajen tip II ve farklılaşma indeksinin mRNA düzeylerini önemli ölçüde artırdığının altı çizilmiştir. Ayrıca, PEG-PLGA-PEG jeline yüklenen simvastatinin sıçan kuyruk disklerine tek bir enjeksiyonu, dejeneratif disk geciktirme veya yenileme potansiyeline sahip olduğu vurgulanmıştır (18).

Yine canlı memeli denek olarak sıçan kaudal disklerinde lovastatinin araştırıldığı başka bir çalışmada, lovastatin diskografye bağlı dejenerasyonu önler ve İVD'nin fonksiyonel morfolojisini korur çıkarımında bulunulmuştur (8). Lovastatin solüsyonunun intradiskal uygulanmasına bağlı olarak, BMP-2 ve SOX9 ekspresyonlarını artırdığından ve iğne delinmesi ile madde enjeksiyonu sonrasında, sıçan kaudal disklerinin kondrojenezini desteklediğinden bahsedilmiştir. Bu nedenle, lovastatinin disk onarımını desteklediğini ve tanısal diskografi prosedüründen sonra disk dejenerasyonunun biyolojik onarımı için potansiyel bir terapötik ajan olarak kullanılabilirliğini önermişlerdir (8).

Statinlerin, mevalonat yolağını bloke eden, yaygın olarak kullanılan hipokolesterolemik ilaçlar olduğundan ve statinlerin İVDD engelleme potansiyeline sahip olabileceğini gösterdiklerinin bildirildiği bir çalışmada ise simvastatin test edilmiştir (12).

Simvastatinin İVDD üzerindeki etkisinin altında yatan mekanizmanın araştırılmasının amaçlandığı bir çalışmada, NP hücrelerinin canlılığı ve apoptoz ile ilişkili proteinleri test edilmiştir. Hücrelerde, simvastatin yokluğunda veya varlığında IL-1 $\beta$  ile uyarılarak matriks metaloproteinaz (MMP)-3, MMP-5, MMP-13, bir disintegrin ve trombospondin motifli (ADAMTS)-4, ADAMTS-5 üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Kolajen tip 2 ve agrekan ifadesinin de analiz edildiği çalışmaları, simvastatinin NP hücrelerinde, IL-1 $\beta$ 'nin indüklediği apoptozu önemli ölçüde inhibe ettiği vurgulanmıştır (12). Ayrıca simvastatinin IL-1 $\beta$  ile indüklenen ekspresyonu ve MMP-3, MMP-13, ADAMTS-4 ve ADAMTS-5 aktivitelerini zayıflatığı ve ayrıca kolajen tip 2 ve agrekan ekspresyonundaki azalmayı da azalttığı raporlanmıştır (12).

Ek olarak simvastatin hem p65 fosforilasyonunu ve translokasyonunu inhibe ederek hem de inhibitör kB- $\alpha$  bozunmasını bloke ederek, nükleer faktör-kappa B (NF-kB)'nin nükleer translokasyonunu ve aktivasyonunu önemli ölçüde baskıladığı ileri sürülmüştür. Ayrıca c-Jun N-terminal kinazı (JNK), p38 ve ERK fosforilasyonunu bloke ederek MAPK sinyal yolağı aktivasyonunu da inhibe ettiği vurgulanan çalışmada, simvastatinin İVDD'nin önlenmesi ve tedavisinde potansiyel bir ajan olduğunu ortaya koyduğu bildirilmektedir (12).

İnsan mezenkimal kök hücrelerin NP benzeri fenotipe göre farklılaşmasında transforme edici büyüme faktörü beta-1 (TGF- $\beta$ 1) ve lovastatinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise TGF- $\beta$ 1 ve lovastatinin eş zamanlı veya sıralı tedavisinin, tek başına lovastatin tedavisine kıyasla, BMP-2 aşırı ekspresyonunu daha da artırabildiği bildirilmiştir (15). Ancak agrekan ve kolajen tip II'nin mRNA ekspresyonunun, BMP-2'nin eks-

presyon seviyesi ile uyumlu olmadığı dile getirilen çalışmada, lovastatin ile tedavi edilen gruplarda agrekan, kolajen tip II ve S-100 proteininin uyumlu üretimini ortaya çıkardığından da bahsedilmektedir. Lovastatin ile tedavi edilen gruplardaki hücrelerin, yalnızca TGF- $\beta$ 1 ile tedavi edilen gruba göre daha az proliferasyona maruz kaldığı da bildirilenler arasındadır (15).

Atorvastatinin, NLRP3 enflamasyon aktivitesini baskılayarak ve NF- $\kappa$ B sinyal yolağı aracılığı ile otofajiyi indükleyerek, sıçan NP hücrelerinde TNF- $\alpha$  kaynaklı ECM degradasyonunu inhibe ettiği de literatürde bildirilenler arasında yerini almıştır (2).

Hasarlı İVD'nin işlevini sürdürülebilmesi amacı ile geliştirilen bir skafold tasarımı gerçekleştirilmiş ve bu skafold sayesinde, ECM'nin mekanik özelliklerini taklit etmek ve yüklü biyoaktif maddelerin sürekli salınmasına izin vermek için güçlendirilmiş biyoyumlu jelatin bazlı, trombosit açısından zengin plazma (PRP) ve simvastatin (SIM) yüklü karışık pluronik nanomikeller ile yüklü bir hidrojel kullanılmıştır (13). *In-vivo* biyoyumluluğu test etmek için İVD iskelesinin deri altı implantasyonu 28 gün boyunca gerçekleştirildiğinde, histolojik ve histokimyasal mikrograflar makrofajlar, T hücreleri, anjiyogenez ve granülasyon reaksiyonları gibi normal iyileşme işaretlerini gösterdiği raporlanmıştır (13).

Yüksek kolesterolü bir diyetle (HCD) beslenen sıçanlarda, standart bir diyetle beslenenlere kıyasla lomber İVD'de dejeneratif özellikler sergilediği bildirilen bir çalışmada, ilginç bir şekilde bu etkinin, atorvastatin ile ortadan kaldırılacağı öne sürülmüştür (14). TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  ile tedavi edilen NP hücrelerinde önemli ölçüde daha yüksek bir kolesterol seviyesi gözlemlendiği ve bu sonuçların, İVDD'nin ilerlemesinde kolesterolün önemli bir rolünü ortaya koyduğu vurgulanmaktadır. Ayrıca NP hücrelerinde hızlandırılmış piroptoz ve eksojen kolesterol ile tedavi edilen sıçan NP hücrelerinde ECM degradasyonu da gözlemlediklerini belirten araştırmacılar, kolesterolün neden olduğu piroptoz ve ECM bozulmasından, endoplazmik retikulum stresinin sorumlu olduğunu göstermişlerdir (14). Ayrıca, RNA-seq analizi sonrasında, lipit metabolizmasının önemli bir düzenleyicisi olan SREBP1 uygun formu (mSREBP1)'nin, yıkım deneylerinde endoplazmik retikulum stresinin düzenlenmesinde rol oynadığını ortaya çıkarmışlardır. Sonuç olarak, bu çalışma sayesinde, kolesterolün, İVDD'de mSREBP1'i uyararak endoplazmik retikulum stresini aktive edip, NP hücrelerinde piroptozu ve ECM bozulmasını indükleyebileceği gösterilmiştir (14).

NP hücrelerinde, HMGB1/NF- $\kappa$ B sinyal yolu yolağı aracılığı ile TNF- $\alpha$  kaynaklı ECM katabolizmasının, piroptozun ve hücre yaşlanmanın, rosuvastatin sayesinde baskılabileceği ileri sürülen bir çalışmada ise rosuvastatinin, antienflamatuvar etkiler gösterdiği ve İVDD'ye karşı olumlu katkılar sağlayabileceği vurgulanmıştır (3).

Yılmaz ve Karaarslan, IL-1 $\beta$  kaynaklı apoptoz ve ECM degradasyonunun önlenmesi için statin uygulanan insan primer annulus fibrosus (AF)/NP hücrelerinde NF- $\kappa$ B'nin baskılandığını rapor etmişlerdir (16). Statin olarak, pitavastatin ve rosuvastatin kullandıkları araştırmalarında, statinlerin ilave edildiği kültür örneklerinde, herhangi bir farmakolojik ajan uygulanmayan kontrol grubundaki örneklerle oranla, daha fazla hücre proliferasyonu gözlemlediklerini ve hücre nekrozunun azaldığını raporlamışlardır (16).

Yaygın bir şekilde kolesterol düşürücü farmasötikler olarak kullanılan statinler, İVDD üzerindeki potansiyel etkileri açısından incelendiğinde bu ilişkinin ilgi çekici olduğu görülmüştür. Çünkü statinler, İVD'nin sağlığını etkileyebilecek antienflamatuvar ve anabolik özelliklere sahip olabilir. Muhtemelen gözlenen bu antienflamatuvar etkilerin, oksidatif stresin azaltılmasının ve İVD metabolizması ve özellikle ECM onarımında rol oynayan hücre sinyal yollarının modülasyonunun bir kombinasyonunu içermektedir. Sonuç olarak son kanıtlar, lipit düşürücü ilaçlar arasında yer alan statinlerin, DNA hasarını azalttığını ve yaşlanma karşıtı ve pleiotropik etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Statinlerin İVDD ile ilişkili bel ağrısının azaltılmasına yardımcı olabileceğini gösteren bazı kanıtlar vardır, ancak kesin bir ilişki ve potansiyel terapötik faydalar oluşturmak için daha kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Chang CH, Hsu YM, Chen YC, Lin FH, Sadhasivam S, Loo ST, Savitha S: Anti-inflammatory effects of hydrophilic and lipophilic statins with hyaluronic acid against LPS-induced inflammation in porcine articular chondrocytes. *J Orthop Res* 32:557-565, 2014
2. Chen J, Yan J, Li S, Zhu J, Zhou J, Li J, Zhang Y, Huang Z, Yuan L, Xu K, Chen W, Ye W: Atorvastatin inhibited TNF- $\alpha$  induced matrix degradation in rat nucleus pulposus cells by suppressing NLRP3 inflammasome activity and inducing autophagy through NF- $\kappa$ B signaling. *Cell Cycle* 20:2160-2173, 2021
3. Chen W, Deng Z, Zhu J, Yuan L, Li S, Zhang Y, Wu J, Huang Z, Qin T, Ye W: Rosuvastatin suppresses TNF- $\alpha$ -induced matrix catabolism, pyroptosis and senescence via the HMGB1/NF- $\kappa$ B signaling pathway in nucleus pulposus cells. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 55:795-808, 2023
4. DeBose-Boyd RA: Feedback regulation of cholesterol synthesis: Sterol-accelerated ubiquitination and degradation of HMG CoA reductase. *Cell Res* 18:609-621, 2008
5. Endo A: A historical perspective on the discovery of statins. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 86: 484-493, 2010
6. Goldstein ED, Garg G, Navarro K, Wolcott Z, Yaghi S, Wong KH, McLean K, de Havenon AH: Statin usage increases white matter hyperintensities: A post hoc analysis of SPRINT-MIND. *Neurologist* 28:94-98, 2023
7. Guerra B, Recio C, Aranda-Tavío H, Guerra-Rodríguez M, García-Castellano JM, Fernández-Pérez L: The mevalonate pathway, a metabolic target in cancer therapy. *Front Oncol* 11:626971, 2021
8. Hu MH, Yang KC, Chen YJ, Sun YH, Yang SH: Lovastatin prevents discography-associated degeneration and maintains the functional morphology of intervertebral discs. *Spine J* 14: 2459-2466, 2014
9. Marcuzzi A, Piscianz E, Loganes C, Vecchi Brumatti L, Knowles A, Bilel S, Tommasini A, Bortol R, Zweyer M: Innovative target therapies are able to block the inflammation associated with dysfunction of the cholesterol biosynthesis pathway. *Int J Mol Sci* 17:47, 2015
10. Ruan F, Zheng Q, Wang J: Mechanisms of bone anabolism regulated by statins. *Biosci Rep* 32: 511-519, 2012

11. Than KD, Rahman SU, Wang L, Khan A, Kyere KA, Than TT, Miyata Y, Park YS, La Marca F, Kim HM, Zhang H, Park P, Lin CY: Intradiscal injection of simvastatin results in radiologic, histologic, and genetic evidence of disc regeneration in a rat model of degenerative disc disease. *Spine J* 14:1017-1028, 2014
12. Tu J, Li W, Zhang Y, Wu X, Song Y, Kang L, Liu W, Wang K, Li S, Hua W, Yang C: Simvastatin inhibits IL-1 $\beta$ -induced apoptosis and extracellular matrix degradation by suppressing the NF- $\kappa$ B and MAPK pathways in nucleus pulposus cells. *Inflammation* 40:725-734, 2017
13. Yahia S, Khalil IA, El-Sherbiny IM: Fortified gelatin-based hydrogel scaffold with simvastatin-mixed nanomicelles and platelet rich plasma as a promising bioimplant for tissue regeneration. *Int J Biol Macromol* 225:730-744, 2023
14. Yan J, Li S, Zhang Y, Deng Z, Wu J, Huang Z, Qin T, Xiao Y, Zhou J, Xu K, Ye W: Cholesterol induces pyroptosis and matrix degradation via mSREBP1-driven endoplasmic reticulum stress in intervertebral disc degeneration. *Front Cell Dev Biol* 9:803132, 2022
15. Yang SH, Yang KC, Chen CW, Huang TC, Sun YH, Hu MH: Comparison of transforming growth factor-beta1 and lovastatin on differentiating mesenchymal stem cells toward nucleus pulposus-like phenotype: An in vitro cell culture study. *Asian Spine J* 13:705-712, 2019
16. Yilmaz I, Karaarslan N: Examining the effects of HMG-CoA reductase inhibitors on anabolic and catabolic signaling pathway proteins associated with degenerative disc disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 26:2990-3000, 2022
17. Yu JM, Chen WM, Chen M, Shia BC, Wu SY: Effects of statin dose, class, and use intensity on all-cause mortality in patients with type 2 diabetes mellitus. *Pharmaceuticals (Basel)* 16:507, 2023
18. Zhang H, Wang L, Park JB, Park P, Yang VC, Hollister SJ, La Marca F, Lin CY: Intradiscal injection of simvastatin retards progression of intervertebral disc degeneration induced by stab injury. *Arthritis Res Ther* 11: R172, 2009
19. Zivkovic S, Maric G, Cvetinovic N, Lepojevic-Stefanovic D, Bozic Cvijan B: Anti-inflammatory effects of lipid-lowering drugs and supplements-a narrative review. *Nutrients* 15: 1517, 2023