

SUR2A: Kako iskoristiti ovaj protein za terapiju ishemijske bolesti srca?

Aleksandar Jovanović^{1,2}

¹Department of Basic and Clinical Sciences and ²Center for Neuroscience and Integrative Brain Research (CENIBRE), University of Nicosia Medical School, Nicosia, Cyprus

Autor za korespondenciju: Aleksandar Jovanović, e-mail: jovanovic.a@unic.ac.cy

Kratak sadržaj

SUR2A je atipični ABC protein koji služi kao regulatorna podjedinica sarkolemalnih ATP-senzitivnih kalijumovih (K_{ATP}) kanala. Kod eksperimentalnih životinja ustanovljeno je da porast nivoa ovog proteina u miokardu štiti srce od različitih vrsta metaboličkih stresova, uključujući ishemiju. Povećanje SUR2A dovodi do porasta broja kompletno formiranih K_{ATP} kanala, što je povezano sa ranijom aktivacijom kanala u toku ishemije, kao i povećanjem proizvodnje ATP-a aktivnošću enzima koji su fizički povezani s podjedinicama kanala. Aktivacija K_{ATP} kanala skraćuje akcioni potencijal što sprečava ulazak Ca^{2+} , dok proizvodnja ATP-a povećava subsarkolemalni nivo ATP-a, što osigurava energiju za vitalne procese u okolini kanala. Najnovija otkrića su da SUR2A takođe može regulisati ekspresiju gena koji su važni u kardioprotekciji. Razmatrano je kako povećati ekspresiju SUR2A u srcu na efikasan i siguran način. Dva moguća pristupa su se pokazala obećavajućim. Jedan je pristup genske terapije adenovirusom koji sadrži SUR2A koji je bio uspešan na ćelijskom nivou, a drugi je oralni nikotinamid, jedan od formi vitamina B3, koji je bio efikasan u *ex vivo* uslovima. Na osnovu svih ovih nalaza, verujemo da strategije zasnovane na SUR2A protiv srčane ishemije zaslužuju da se i dalje testiraju u budućnosti. Terapija ishemijske srčane bolesti koja koristi intraćelijske kardioprotektivne faktore, uključujući SUR2A, bila bi koristan dodatak trenutnim terapijskim strategijama ishemijske srčane bolesti i ostalih kardiovaskularnih bolesti u kojima bi povećanje srčane otpornosti na stres bilo korisno.

Ključne reči: SUR2A; ATP-senzitivnih K^+ kanala; kardioprotekcija

Uvod

Pre nekoliko decenija otkriveno je da srčani mišić ima intracelularne signalne puteve koji, kada se aktiviraju, štite od oštećenja izazvanog ishemijskom-reperfuzijom. Sposobnost srčanog mišića da se zaštiti od agenasa koji izazivaju njegovo oštećenje naziva se "kardioprotekcija" [1]. Prepoznato je da je terapija ishemijske srca zasnovana na unutrašnjim mehanizmima kardioprotekcije potrebna i da bi bila važan dodatak sadašnjim terapijskim strategijama [1]. U poslednjih desetak godina, mi smo se fokusirali na istraživanje signalnih puteva u srcu sa ciljem otkrivanja elemenata i faktora kardioprotekcije koji bi se mogli klinički iskoristiti. Početni nalazi [2] stimulisali su nas na detaljnije istraživanje sulfoniluree receptora (SUR2A). SUR2A je regulatorna podjedinica sarkolemalnih ATP-senzitivnih kalijumovih (K_{ATP}) kanala. Ustanovili smo da su ovi kanali kardioprotektivni i da su oni najverovatnije finalni medijatori ishemijskog prekondicioniranja [3].

Strukturno, sarkolemalni K_{ATP} kanali se sastoje od Kir6.2, proteina koji formira pore kanala, i SUR2A, regulatorne podjedinice. Novije studije su pokazale da se sarkolemalni K_{ATP} kanali mogu sastojati od više proteina nego samo Kir6.2 i SUR2A, uključujući Kir6.1, SUR1 i enzime koji regulišu nivo intraćelijskog ATP-a i glikolize [4]. U fiziološkim uslovima K_{ATP} kanali su zatvoreni, da bi se aktivirali u ishemijskoj. Njihovo otvaranje povezano je s kardioprotekcijom, ali i sa pojavom aritmija [4]. Krajem prošlog veka, otvarači kalijumovih kanala su se smatrali obećavajućim lekovima protiv srčane ishemijske. Nažalost, njihova klinička upotreba nije zaživela zbog značajnih neželjenih efekata kao što su hipotenzija i aritmije [4]. Međutim, naše istraživanje poslednjih desetak godina ukazuje na mogućnost da se terapijska svojstva sarkolemalnih K_{ATP} kanala mogu iskoristiti na mnogo bezbedniji način. Utvrdili smo da je nivo SUR2A ograničavajući faktor u formiranju K_{ATP} kanala i da povećanje ekspresije SUR2A povećava broj kompletno formiranih K_{ATP} kanala što povećava otpornost miokarda prema ishemijskoj [5]. Kod miševa, povećanje nivoa SUR2A u srcu nije povezano sa srčanim i ekstrasrčanim nuspojavama niti je električna aktivnost srca bila poremećena [6, 7]. U stvari, izgleda da genetički modifikovani miševi koji imaju 4-10 puta povećani nivo SUR2A žive značajnije duže od miševa sa fiziološkim nivoom SUR2A [8]. Ovi su nas nalazi podstakli da istražimo detaljnije kardioprotekciju posredovanu SUR2A. U poslednjih nekoliko godina posebno smo se fokusirali na 1) mehanizam kardioprotekcije SUR2A i 2) pronalaženje načina za regulaciju SUR2A u srcu koji bi mogli biti klinički primenjivi.

Mehanizam kardioprotekcije posredovan SUR2A

Prve izvorne studije o transgenim miševima pokazale su da povećana ekspresija SUR2A dovodi do povećanog broja kompletno-formiranih K_{ATP} kanala, što rezultira ranijom aktivacijom sarkolemalnih K_{ATP} kanala za vreme ishemijske [5, 9]. Vreme aktivacije K_{ATP} kanala kao odgovor na ishemijsku u ćelijama sa povećanom ekspresijom

SUR2A je odgovaralo vremenu aktivacije ovih kanala koje se viđa u ishemijskom prekondicioniranju [3, 5]. Mehanizam ove promena u vremenu aktivacije kanala kad ih ima više još uvek nije jasan. Aktivacija K_{ATP} kanala skraćuje trajanje akcionog potencijala što sprečava otvaranje Ca^{2+} kanala i ulazak Ca^{2+} . Kako je intraćelijsko povećanje Ca^{2+} glavni uzrok ćelijske smrti za vreme ishemije, prevencija ulaska Ca^{2+} je kardioprotektivna [4]. Međutim, neke studije upućuju da bi mogli biti uključeni dodatni mehanizmi koji su nezavisni od aktivnosti kanala [9-11]. Konkretno, sarkolemalni K_{ATP} kanali katališu produkciju ATP [9]. Izgleda da se enzimi koji proizvode ATP (kreatin kinaza i još neki glikolitički enzimi) fizički vezuju za podjedinice K_{ATP} kanala i veći broj kanala u sarkolemi rezultira većom prisutnošću ovih enzima i većom produkcijom ATP-a [4, 9-11]. U toku ishemije, ATP proizveden sarkolemalnim K_{ATP} kanalima održava nivo ATP-a u subsarkolemalnom prostoru osiguravajući prisustvo energije tamo gde je ona najpotrebnija za jonsku homeostazu [4, 9-11]. Pokazalo se da povećanje ekspresije SUR2A u srčanim ćelijama povećava subsarkolemalni nivo ATP-a što povećava rezistenciju ćelija prema ishemiji nezavisno od aktivnosti kanala [9-11]. Pre par godina smo otkrili i jedan neočekivani efekt SUR2A koji bi mogao imati značajne posledice na ćelijsku otpornost na stres. U eksperimentima koji su izvedeni na embrionalnim srcima miša, pokazano je da povećana ekspresija SUR2A može prebaciti srčane ćelije u manje diferencirano stanje [12]. Izgleda da SUR2A inhibiše važan enzim koji učestvuje u procesu ćelijske diferencijacije, ERK1/2 (ekstraćelijske kinaze regulisane signalom 1/2). Koliko je ovaj efekt SUR2A značajan za kardioprotekciju je još uvek nejasno i da li SUR2A ima sličan efekt na terminalno diferencirane ćelije tek treba ispitati. Međutim, činjenica da SUR2A inhibiše ERK pokazuje da je to realna mogućnost. Prema tome, može se reći da u ovom trenutku postoje 3 moguća mehanizma uključena u SUR2A-izazvanoj kardioprotekciji koja se međusobno ne isključuju i verovatno su isprepleteni:

1. Aktivacija K_{ATP} kanala dovodi do skraćivanja akcionog membranskog potencijala i sprečavanja ulaska Ca^{2+} .
2. Proizvodnja ATP-a koja rezultira većom energijom za energetski-zavisne procese u subsarkolemalnom prostoru.
3. Inhibicija ERK1/2 signalne kaskade s različitim kardioprotektivnim posledicama.

Malo je verovatno da je proizvodnja ATP povezana sa aktivacijom K_{ATP} kanala jer je ATP inhibitor kanala, dok su kanali aktivniji u toku ishemije u ćelijama koje imaju više SUR2A; izgleda da je aktivacija tih kanala verovatno posredovana proizvodima glikolize koji mogu da otvore kanal i u prisustvu visoke koncentracije ATP-a [9-11; 13-15]. Da li je ERK signalna kaskada na bilo koji način povezana sa promenama u broju i aktivnosti K_{ATP} kanala, tek treba da se utvrdi.

Klinički primenljive strategije za povećanje SUR2A u srcu

U ranim studijama smo pokazali da povećanje SUR2A može biti izazvano *in vitro* estrogenom kao i blagom hipoksijom [16, 17]. Novija istraživanja su pokazala da nivo kiseonika *in vivo* takođe reguliše SUR2A u srcu [8, 18-20]. Međutim, ni estrogeni ni hipoksija nisu idealni za kliničku upotrebu jer mogu biti povezani sa mnogim neželjenim dejstvima nezavisno od SUR2A efekta. Zbog toga smo nastavili sa traženjem bolje strategije kojom bi se regulisao SUR2A. Najdirektniji pristup bi bio genska terapija. Genska terapija se zasniva na uvođenju specifičnog gena u somatske ćelije kako bi se postigao terapijski efekt. Izgleda da su doskorašnji problemi u vezi efikasnosti uvođenja gena, neželjenim dejstvima vektora i dugovečnošću ekspresije gena uglavnom rešeni i da je genska terapije u terapiji kardiovaskularnih bolesti obećavajuća i klinički održiva strategija [21]. Novije vrste virusnih vektora su razvijene kako bi se osigurala dugotrajna ekspresija gena u srcu nakon jedne epizode njihove aplikacije [21]. Mi smo pokazali da je uvođenje adenovirusa koji sadrži SUR2A povećalo nivo SUR2A proteina, broj funkcionalnih K_{ATP} kanala i otpornost srčanih ćelije na stres [9]. Takođe, kreirali smo SUR2A u lentivirusnom vektoru, koji je omogućio dugotrajnu ekspresiju SUR2A [neobjavljeni rezultat]. Svi naši ekperimenti su bili izvedeni na H9c2 embrionalnim ćelijama srca pacova, jer je bilo tehnički teško uvesti SUR2A u srčani mišić. Postoje mnoge metode za uvođenje gena u srce, ali još nije jasno koja metoda bi bila najbolja za uvođenje SUR2A. Pre izvesnog vremena, opisana je obećavajuća metoda unošenja gena u srce primenom koronarne retrogradne injekcije koja koristi neinvazivnu kateterizaciju. Ova metodologija pruža široko rasprostranjenu i ujednačenu ekspresiju gena u celom srčanom tkivu komora i izgleda da je efikasna i bezbedna metoda za prenos gena na celo srce [22]. Na bazi svega navedenog, sasvim je moguće, ako se lentivirus-SUR2A (LV-SUR2A) uvede u srce putem retrovenske injekcije u koronarni sinus kateterizacijom [kao što je opisano u referenci 22], da se može napraviti srčani fenotip sa trajno povećanom otpornošću srca na različite tipove metaboličkih stresova, uključujući i ishemiju.

Druga moguća klinička strategija je manje invazivna i temelji se na regulaciji intraćelijskog odnosa $NADH/NAD^+$. Pre nekog vremena smo otkrili da hronična hipoksija menja intracelularni odnos $NADH/NAD^+$, što je izgleda glavni okidač povećane produkcije SUR2A [17]. Zbog toga smo ispitali efekte raznih tretmana koji menjaju $NADH/NAD^+$ odnos na ekspresiju SUR2A i srčanu otpornost na stres. Ishrana bogata nikotinamidom može da promeni $NADH/NAD^+$ odnos [23]. Nikotinamid je amidna forma vitamina B3 (nijacin) i dobija se ili sintezom u telu ili se unosi kroz hranu. Nikotinska kiselina je drugi oblik vitamina B3 i to je oblik koji se obično nalazi u multivitaminским preparatima. Pošto nikotinamid nema vaskularne i anti-lipidne efekte [24], odlučili smo se da testiramo ovaj oblik vitamina B3. Pronašli smo da oralni nikotinamid značajno smanjuje veličinu infarkta indukovano ishemijom-reperfuzijom *ex vivo*, povećava fizičku izdržljivost i povećava preživljavanje ćelija u hipoksiji i β -

adrenergičnom stresu [25, 26]. Maksimalni efekt je dobijen kada je dnevni unos bio 2 mg nikotinamida [25]. Kardioprotektivni efekt nikotinamida je bio blokiran selektivnim inhibitorom sarkolemalnih K_{ATP} kanala [25], i nije bio moguć kod genetski modifikovanih miševa koji nisu mogli formirati K_{ATP} kanale [26]. Maksimalno efikasna kardioprotektivna doza kod miševa koju smo koristili je doza koja je ekvivalentna 500 mg/dan nikotinamida kod ljudi (ekvivalentna doza za čoveka je izračunata prema ref. 27). Nikotinamid ima veliki potencijal kao terapija bazirana na SUR2A jer je to jedan od najsigurnijih lekova u kliničkoj praksi. Ne treba ga mešati s nikotinskom kiselinom, koja ima daleko više neželjenih efekata od nikotinamida [24]. Poznato je da nikotinska kiselina povećava nivo HDL holesterola, za koji se pretpostavlja da smanjuje rizik od kardiovaskularnih bolesti. Međutim, u nedavnoj studiji *The Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes* (AIM-HIGH), oblik nikotinske kiseline sa sporim oslobađanjem ne samo da nije imao povoljne efekte na kardiovaskularni sistem već je i povećao rizik moždanog udara zbog čega je i studija prekinuta [28]. Važno je naglasiti da za razliku od nikotinske kiseline nikotinamid ima drugačiji farmakološki profil i da nije supstanca koja se koristila u AIM-HIGH studiji i da se ni sličan, vaskularni, efekt nikotinamida ne bi očekivao [24]. Kardioprotekcija izazvana nikotinamidom do sada nije testirana *in vivo*. Trenutna terapijska primena nikotinamida ograničena je na lečenje *akni vulgaris*, *dijabetes-a melitusa* i raka glave i vrata (usne duplje, nosa, grkljana i ždrele), koji su svi u dozama većim od 500 mg/dan [24]. Smatra se da je hronični unos nikotinamida ispod 3000 mg/dan bezbedan i bez značajnih neželjenih dejstava [29]. Stoga je verovatno da bi hronična upotreba nikotinamida od 500 mg/dan bila bezbedna. S obzirom da su kontraindikacije i interakcije lekova sa nikotinamidom retke, gotovo svaki bolesnik koji boluje od ishemijske bolesti srca bi mogao koristiti nikotinamid. Ove godine smo pronašli da još jedan lek koji moduliše NADH/NAD⁺, anti-tuberkulotik pirazinamid, ima, bar na ćelijskom nivou, efekat na SUR2A koji je sličan efektu nikotinamida [30]. Za razliku od nikotinamida, pirazinamid izaziva značajna neželjena dejstva, kao što su hepatitis, anoreksija, nefritis i mnoge druge [31], što čini ovaj lek manje pogodnim za terapijsku upotrebu od nikotinamida.

Zaključci i perspektive

Povećanje ekspresije SUR2A povećava otpornost srca prema različitim vrstama metaboličkih stresova, uključujući ishemijsku i ishemijsku-reperfuzijsku u različitim životinjskim eksperimentalnim modelima. Genska terapija i nikotinamid su dva načina povećanja SUR2A u miokardu koji mogu biti klinički primenljivi. Potrebno je uraditi više istraživanja na životinjama kako bi se u potpunosti utvrdio mehanizam SUR2A-indukovane kardioprotekcije i objasnio efekt *in vivo*. Takav bi rad postavio osnovu za klinička ispitivanja koja bi testirala kliničku vrednost terapije koja se zasniva na regulaciji SUR2A.

Zahvalnice

Istraživanje opisano u ovom članku podržali su grantovi BBSRC, BHF, MRC, TENOVUS-Škotska i Anonymous Trust, UK.

Literatura

1. Jovanović A. Cardioprotective signalling: Past, present and future. *Eur J Pharmacol.* 2018 Aug; 833: 314-9.
2. Jovanović A, Jovanović S. SUR2A targeting for cardioprotection? *Curr Opin Pharmacol.* 2009 Apr; 9(2): 189-93.
3. Sukhodub A, Jovanović S, Du Q, Budas GR, Clelland A, Shen M, Sakamoto K, Tian R, Jovanović A. AMP-activated protein kinase mediates preconditioning in cardiomyocytes by regulating activity and trafficking of sarcolemmal ATP-sensitive K⁺ channels. *J Cell Physiol.* 2007 Jan; 210(1): 224-36.
4. Foster MN, Coetzee WA. K_{ATP} channels in the cardiovascular system. *Physiol Rev.* 2016 Jan; 96(1): 177-252.
5. Du Q, Jovanović S, Clelland A, Sukhodub A, Budas GR, Phelan K, Murray-Tait V, Malone L, Jovanović A. 2006. Overexpression of SUR2A generates a cardiac phenotype resistant to ischaemia. *FASEB J.* 2006 Jun; 20(8): 1131-41.
6. Sudhir R, Sukhodub A, Du Q, Jovanović S, Jovanović A. Ageing-induced decline in physical endurance in mice is associated with decrease in cardiac SUR2A and increase in cardiac susceptibility to metabolic stress: therapeutic Prospects for up-regulation of SUR2A. *Biogerontology.* 2011 Apr; 12(2): 147-55.
7. Burgess K, Jovanović S, Sudhir R, Jovanović A. Area under the curve analysis of blood pressure reveals increased spontaneous locomotor activity in SPAK knock in mice: relevance for hypotension induced by SPAK inhibition? *Physiol Rep.* 2019 Feb; 7(3): e13997.
8. Mohammed Abdul KS, Jovanović S, Jovanović A. Exposure to 15% oxygen *in vivo* up-regulates cardioprotective SUR2A without affecting ERK1/2 and Akt: A crucial role for AMPK. *J Cell Mol Med.* 2017 Jul; 21(7): 1342-50.
9. Du Q, Jovanović S, Sukhodub A, Jovanović A. Infection with AV-SUR2A protects H9C2 cells against metabolic stress: a mechanism of SUR2A-mediated cytoprotection independent from the K_{ATP} channels activity. *Biochim Biophys Acta.* 2010 Mar; 1803(3): 405-15.
10. Jovanović S, Du Q, Sukhodub A, Jovanović A. Dual mechanism of cytoprotection afforded by M-LDH in embryonic heart H9C2 cells. *Biochim Biophys Acta.* 2009 Aug; 1793(8): 1379-86.
11. Jovanović S, Du Q, Sukhodub A, Jovanović A. M-LDH physically associated with sarcolemmal K_{ATP} channels mediates cytoprotection in heart embryonic H9C2 cells. *Int J Biochem Cell Biol.* 2009 Nov; 41(11): 2295-301.

12. Land S, Walker D, Du Q, Jovanović A. Cardioprotective SUR2A promotes stem cell properties of cardiomyocytes. *Int J Cardiol.* 2013 Oct; 168(5): 5090-2.
13. Crawford RM, Budas GR, Jovanović S, Ranki HJ, Wilson TJ, Davies AM, Jovanović A. M-LDH serves as a sarcolemmal K_{ATP} channel subunit essential for cell protection against ischemia. *EMBO J.* 2002 Aug; 21(15): 3936-48.
14. Jovanović S, Du Q, Crawford RM, Budas GR, Stajlar I, Jovanović A. Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase serves as an accessory protein of the cardiac sarcolemmal K_{ATP} channel. *EMBO Rep.* 2005 Sep; 6(9): 848-52.
15. Jovanović S, Jovanović A. High glucose regulates the activity of cardiac sarcolemmal K_{ATP} channels via 1,3-bisphosphoglycerate: a novel link between cardiac membrane excitability and glucose metabolism. *Diabetes.* 2005 Feb; 54(2): 383-93.
16. Ranki HJ, Budas GR, Crawford RM, Davies AM, Jovanović A. 17β-estradiol regulates expression of K_{ATP} channels in heart-derived H9c2 cells. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jul; 40(2): 367-74.
17. Crawford RM, Jovanović S, Budas GR, Davies AM, Lad H, Wenger RH, Robertson KA, Roy DJ, Ranki HJ, Jovanović A. 2003. Chronic mild hypoxia protects heart-derived H9c2 cells against acute hypoxia/reoxygenation by regulating expression of the SUR2A subunit of the ATP-sensitive K⁺ channels. *J Biol Chem* 2003 Aug; 278(33): 31444-55.
18. Mohammed Abdul KS, Jovanović S, Du Q, Sukhodub A, Jovanović A. Upregulation of cardioprotective SUR2A by sub-hypoxic drop in oxygen. *Biochim Biophys Acta.* 2014 Nov; 1843(11): 2424-31.
19. Mohammed Abdul KS, Jovanović S, Du Q, Sukhodub A, Jovanović A. A link between ATP and SUR2A: A novel mechanism explaining cardioprotection at high altitude. *Int J Cardiol.* 2015 Jun; 189: 73-6.
20. Mohammed Abdul KS, Jovanović S, Du Q, Sukhodub A, Jovanović A. Mild hypoxia *in vivo* regulates cardioprotective SUR2A: A role for Akt and LDH. *Biochim Biophys Acta.* 2015 May; 1852(5): 709-19.
21. Yla-Herttuala S, Baker AH. Cardiovascular gene therapy: Past, present and future. *Mol Ther.* 2017 May; 25(5): 1095-106.
22. Aliño SF, José Herrero M, Bodi V, Noguera I, Mainar L, Dasí F, Sempere A, Sánchez M, Díaz A, Sabater L, Lledó S. Naked DNA delivery to whole pig cardiac tissue by coronary sinus retrograde injection employing non-invasive catheterization. *J Gene Med.* 2010 Nov; 12(11): 920-6.
23. Jackson TM, Rawling JM, Roebuck BD, Kirkland JB. Large supplements of nicotinic acid and nicotinamide increase tissue NAD⁺ and poly(ADP-ribose) levels but do not affect diethylnitrosamine-induced altered hepatic foci in Fischer-344 rats. *J Nutr.* 1995 Jun; 125(6):1455-61.
24. Gille A, Bodor ET, Ahmed K, Offermanns S. Nicotinic acid: Pharmacological effects and mechanism of action. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* 2008; 48: 79-106.
25. Sukhodub A, Du Q, Jovanović S, Jovanović A. Nicotinamide-rich diet protects the heart against ischaemia-reperfusion in mice: a crucial role for cardiac SUR2A. *Pharmacol Res.* 2010 Jun; 61(6): 564-70.

26. Sukhodub A, Sudhir R, Du Q, Jovanović S, Reyes S, Jovanović A. Nicotinamide-rich diet improves physical endurance by upregulating SUR2A in the heart. *J Cell Mol Med*. 2011 Aug; 15(8): 1703-12.
27. Reagan-Shaw S, Nihal M, Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited. *FASEB J*. 2008 Mar; 22(3): 659-61.
28. Anderson TJ, Boden WE, Desvigne-Nickens P, Fleg JL, Kashyap ML, McBride R, Probstfield JL; AIM-HIGH Investigators. Safety profile of extended-release niacin in the AIM-HIGH trial. *N Engl J Med*. 2014 Jul; 371(3): 288-90.
29. Knip M, Douek IF, Moore WP, Gillmor HA, McLean AE, Bingley PJ, Gale EA, European Nicotinamide Diabetes Trial Group. Safety of high-dose nicotinamide: a review. *Diabetologia*. 2000 Nov; 43(11):1337-45.
30. Sinha S, Du Q, Jovanović S, Sukhodub A, Jovanović A. Pyrazinamide may possess cardioprotective properties. *J Antibiotics*. 2019 Sept; 72(9): 714-7.
31. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Jun; 167(11): 1472-7.

SUR2A: How to exploit this protein to treat ischaemic heart disease?

Aleksandar Jovanović^{1,2}

¹ Department of Basic and Clinical Sciences and ²Center for Neuroscience and Integrative Brain Research (CENIBRE), University of Nicosia Medical School, Nicosia, Cyprus

* Corresponding author: Aleksandar Jovanović, e-mail: jovanovic.a@unic.ac.cy

Abstract

SUR2A is an atypical ABC protein serving as a regulatory subunit of ATP-sensitive K⁺ (K_{ATP}) channels. In experimental animals, it has been found that an increase in myocardial level of this protein protects the heart against different types of metabolic stresses, including ischaemia. Increase in SUR2A leads to increase in number of fully-assembled K_{ATP} channels, which is associated with earlier channel activation during ischaemia as well as increased production of ATP by enzymes that are physically associated with the channel subunits. Activation of K_{ATP} channels shortens action membrane potential to prevent Ca²⁺ influx while ATP production increases subsarcolemmal ATP levels providing energy for vital energy-dependent processes at this localisation. The most recent findings are that SUR2A might also regulate expression of genes that are important in cardioprotection. How to increase SUR2A expression in an efficient and safe manner has been considered. Two possible approaches have been found to be promising. One is gene therapy approach with adenovirus containing SUR2A which was successful at the cellular level and the other was oral nicotinamide, a form of vitamin B3, which was efficient under *ex vivo* conditions. Based on all these findings, we believe that SUR2A-based strategies against heart ischaemia deserve to be further elucidated and tested. A therapy of ischaemic heart disease exploiting endogenous cardioprotective factors, including SUR2A, would be an excellent adjunct to current therapeutic strategies of ischaemic heart disease and other cardiovascular diseases where increase in cardiac resistance to stress would be beneficial.

Key words: SUR2A; ATP-sensitive K⁺ channels; Cardioprotection
