

以酪胺酸去磷酸酶 PTP-PEST 作為急性心肌梗塞治療之新標靶

研究目標：在急性心肌梗塞時，使梗塞區域再度恢復血流是目前唯一有效的治療，而心肌缺血與再灌注損傷幾乎無法避免。至今，對於心肌缺血與再灌注損傷在臨床上仍無有效的療法。此研究的目的是在於釐清心肌缺血與再灌注損傷的分子機制並研發新的治療方式以減低心肌損傷。

方法與結果：在心肌梗塞小鼠模式中，我們發現心肌的蛋白質酪胺酸去磷酸酶在心臟缺血與再灌注過程中會被活化。而酪胺酸去磷酸酶抑制劑的處理可以有效降低心臟損傷，顯示去磷酸酶的活化在此過程中是有害的。老鼠心肌的 RNAseq 資料顯示 PTP-PEST 是心肌細胞質中表現最多且具有活性的酪胺酸去磷酸酶。若以 RNAi 降低 PTP-PEST 的表現，也可以對缺氧再給氧之心肌細胞產生保護效果。我們發現臨床治療類風濕關節炎的老藥 Auranofin 可以抑制 PTP-PEST 的活性，並探討此藥對於 PTP-PEST 的抑制機轉，更進一步檢驗其對心肌缺血與再灌注損傷之功效。急性心肌梗塞的小鼠在接受 Auranofin 的治療後，心臟的去磷酸酶活性被抑制，進而保存了和心肌細胞存活相關的分子路徑並達到良好的心臟保護效果。

結論：我們發現 PTP-PEST 的活化會在心臟缺血與再灌注過程中對心肌造成損傷。Auranofin 可以經由調控 PTP-PEST 與其相關的訊息傳遞，而降低心肌缺血與再灌注損傷。藉由這些發現，Auranofin 或能發展為臨床上治療心肌梗塞病人的嶄新治療方式。

未來影響與應用

此研究的重點在於探討心肌缺血與再灌注損傷的分子機制與發展新的療法。藉由此研究的發現並加以應用，我們或能改善臨床上急性心肌梗塞病患之預後。