

Einfluss von Simvastatin auf das Mineralisationspotential von humanen Osteoblasten

Jonathan Aed¹⁾²⁾, Sonja Sielker¹⁾, Susanne Jung¹⁾, Johannes Kleinheinz¹⁾, Edgar Schäfer²⁾, Martin Sabandal²⁾

¹⁾ Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universitätsklinikum Münster, Deutschland

²⁾ Zentrale Interdisziplinäre Ambulanz, Zentrum für Zahn-, Mund-, und Kieferheilkunde, Universitätsklinikum Münster, Deutschland

Zusammenfassung



Effekt von Simvastatin (SV) auf primäre humane mandibuläre Osteoblasten :

- ✓ deutlichen Einfluss auf das Mineralisationspotential
- ✓ Mineralisation wird früher aktiviert und ist stärker

Aber:

- ✓ Effekte sind patientenabhängig
- ✓ Hohe Konzentration haben einen negativen Einfluss auf die Zellvitalität

Einleitung

Simvastatin (SV) gehört zur Gruppe der HMG-CoA-Reduktase-Hemmer [1]. Es wird vor allem zur Senkung der Konzentration des Low Density Lipoprotein (LDL) Cholesterin im Blut eingesetzt.

Neben dieser Eigenschaft sind auch eine Vielzahl von pleiotropen Effekte im Tierversuch beschrieben worden. Unter anderem wirkt Simvastatin anti-inflammatorisch und zeigt einen positiven Einfluss auf die Differenzierung von Odontoblasten und Osteoblasten. Weiter hemmt Simvastatin Osteoklasten [2]. Die Bioverfügbarkeit von Simvastatin liegt bei 5 %. Eine tägliche orale Dosis von 5-40 mg entspricht einer Konzentration von 0,05 bis 5,0 µM [3].

Material & Methode

In einer Zellkulturstudie wurde der Einfluss von Simvastatin auf 20 primäre humane mandibuläre Osteoblasten-Kulturen untersucht. Die eingesetzten Simvastatin-Konzentrationen entsprechen einer klinischen oralen Dosis mit 0,05 µM bis 1 µM Simvastatin im Kulturmedium. Über einen Zeitraum von 16 Tagen wurde der Einfluss von Simvastatin auf die Zellvitalität (MTT, Lebend / Tod-Färbung) und der Einfluss auf die Mineralisationsfähigkeit (Alizarin Rot S – Quantifizierung) und die osteogene Aktivität (ALP-Quantifizierung) untersucht. Als Kontrolle wurden Zellen ohne Simvastatin im Kulturmedium verwendet. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS (Version 24).

Literatur / Kontakt

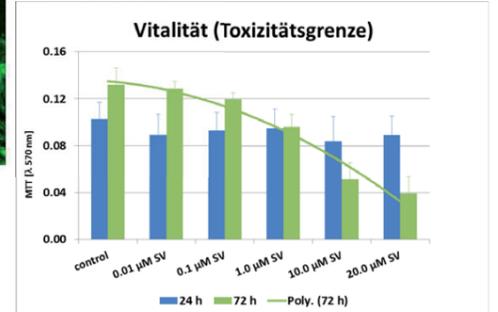
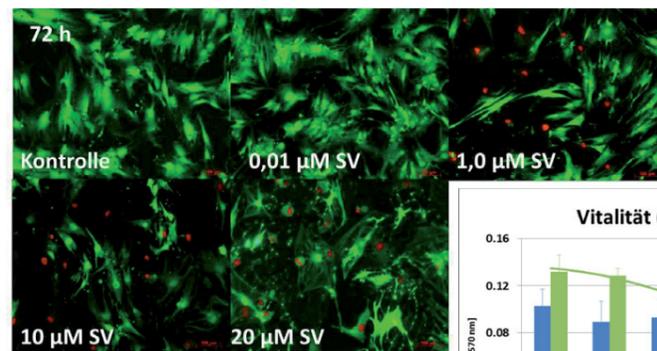
- [1] Oryan et al., 2015: Potential mechanisms and applications of statins on osteogenesis: Current modalities, conflicts and future directions. J Control Release 215; 12-24.
- [2] Soares et al., 2018: Biological Analysis of Simvastatin-releasing Chitosan Scaffold as a Cell-free System for Pulp-dentin Regeneration. J Endod 44:971-976.
- [3] Stone et al., 2014: Treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: synopsis of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol guideline. Ann Intern Med 160:339-343

Kontaktadressen: Sonja.Sielker@ukmuenster.de;

Ergebnisse

Vorversuch:

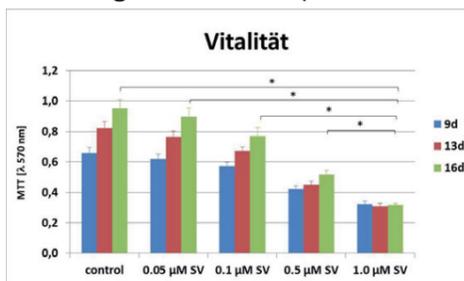
- Ermittlung einer nicht toxischen Simvastatin-Konzentration
- Zeitraum: 24h – 72 h
- Zellvitalität: Lebend/Tod-Färbung (FDA grün /PI rot) und MTT (p<0,05)



- 1 µM Simvastatin ist leicht toxisch;
- > 1 µM Simvastatin Zellen sterben; keine Regeneration über die Zeit

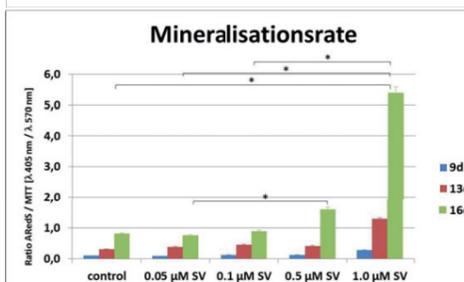
Hauptversuch:

- Zeitraum: 16 Tage (Tag 9 – 13 – 16)
- Simvastatin-Konzentration: 0,05 – 1 µM im Kulturmedium
- Vitalität (MTT)
- Mineralisation (Alizarin Rot S-Färbung + Quantifizierung)
- Osteogene Aktivität (ALP-Quantifizierung)



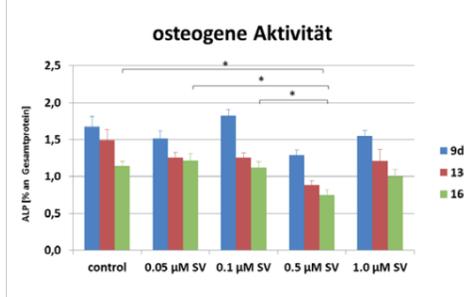
Vitalität:

- Vitalität nimmt mit Simvastatin-Konzentration ab (p<0,001)
- 1 µM SV: nur 30-33 % der Vitalität gegenüber Kontrolle



Mineralisationsrate:

- stärkere Mineralisationsrate bei hohen Konzentrationen
- signifikante Veränderungen am Tag 16 (* = p<0,05)



Osteogene Aktivität (ALP):

- keinen eindeutigen Einfluss (p=0,08)
- signifikante Veränderungen am Tag 16 (* = p<0,05)