

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Choroby układu krążenia, w tym też wady zastawkowe serca, stanowią jedną z głównych przyczyn śmiertelności w krajach rozwiniętych. Jedną z najczęstszych wad zastawkowych jest zwężenie zastawki aortalnej. Zwężenie zastawki aortalnej można opisać jako zmniejszenie powierzchni ujścia aortalnego, powodujące utrudniony przepływ krwi z lewej komory serca do aorty. Do niedawna jeszcze, ta jednostka chorobowa traktowana była jako zmiana zwyrodnieniowa, charakterystyczna dla starzenia się, jednak naukowcy coraz częściej sugerują, że to stan zapalny prowadzi do jej rozwoju. Stan zapalny może rozwijać się między innymi na skutek zaburzeń przemian lipidów oraz węglowodanów, które są bezpośrednio związane z ryzykiem wystąpienia chorób układu krążenia.

Wiele związków, w tym nukleotydy i nukleozydy, odgrywa ważną rolę nie tylko wewnątrz, ale również na zewnątrz komórki. Ich rolą jest między innymi kontrola procesów zapalnych. ATP działa głównie prozapalnie, natomiast adenozyina znana jest ze swoich właściwości przeciwzapalnych. Za stężenie tych związków odpowiadają enzymy znajdujące się na powierzchni komórki - w tym ten, który jest w centrum naszego zainteresowania, a który znany jest jako CD73. Produktem jego działania jest adenozyina. Spadek stężenia adenozyiny na zewnątrz komórek może być jednym z czynników prowadzących do zaostrzenia zapalenia, a ponadto do zaburzeń przemian węglowodanów i lipidów.

Nasze wstępne wyniki sugerują, że brak aktywności CD73, a co za tym idzie – brak produktu jej reakcji – adenozyiny, wpływa na rozwój dysfunkcji zastawki aortalnej. Zaobserwowaliśmy też zmiany świadczące o zaburzeniach węglowodanowo – lipidowych pod wpływem deficytu aktywności CD73. Część badaczy ma inne obserwacje – zauważyli oni wysoką ekspresję tego enzymu w zwężonych, zmineralizowanych zastawkach i to jej aktywność wskazuje jako przyczynę choroby. Z drugiej jednak strony, w piśmiennictwie znaleźć można przekonujące dane wskazujące na poważne konsekwencje wynikające z braku aktywności CD73. U osób z mutacją w genie kodującym ekto-5'-nukleotydazę, prowadzącą właśnie do deficytu jej aktywności, naukowcy zaobserwowali nasilony proces wapnienia naczyń krwionośnych. Mimo, że liczne badania potwierdzają nasze rezultaty, rola CD73 w układzie sercowo – naczyniowym jest wciąż kwestią kontrowersyjną.

Dlatego też celem projektu jest zbadanie wpływu braku CD73 oraz jej podwyższonej aktywności na rozwój wad zastawkowych, na przykładzie zwężenia zastawki aortalnej, i określenie roli zaburzeń przemian lipidów i węglowodanów (występujących na skutek zmian aktywności CD73) w powstawaniu dysfunkcji zastawek serca. Sugerujemy, że do rozwoju patologii zastawkowych może dochodzić w dużej mierze poprzez nieprawidłowości metabolizmu węglowodanów i lipidów na skutek zmian aktywności CD73.

Cel projektu zrealizowany zostanie z wykorzystaniem myszy cechujących się obniżoną bądź podwyższoną aktywnością CD73. Dodatkowo, zastosujemy dietę o wysokiej zawartości tłuszczu, aby sprawdzić czy nasila ona dysfunkcję zastawki i wpływa na aktywność CD73. U zwierząt tych zostanie oceniony stopień rozwoju dysfunkcji zastawki aortalnej, a ponadto funkcjonowanie gospodarki węglowodanowo – lipidowej i gospodarki wapniowo – fosforanowej. Wszystkie parametry świadczące o zaburzeniach, w którymś z powyższych aspektów, zostaną skorelowane z parametrami mówiącymi o rozwoju zapalenia oraz dysfunkcji zastawki.

Kluczowe jest wyjaśnienie czy fizjologiczna aktywność CD73 jest optymalna dla zachowania prawidłowej funkcji zastawki, czy też jej (CD73) dodatkowa aktywacja mogłaby działać korzystnie w zapobieganiu wad zastawkowych. Realizacja projektu może znacząco przyczynić się do poszerzenia wiedzy z zakresu patofizjologii chorób zastawkowych. Uzyskane wyniki mogą stanowić w przyszłości podłoże innowacyjnej strategii terapeutycznej.