

Molekularne mechanizmy aktywacji komórek śródłonka mięśnia sercowego przez autoreaktywne limfocyty T CD4⁺ oraz zapalne komórki mieloidalne

Kierownik projektu: **dr Przemysław Jerzy Błyszczuk**

Streszczenie popularnonaukowe

Zapalenie mięśnia sercowego jest najczęstszą przyczyną patologicznego nagromadzenia tkanki łącznej w śródserdziu, czyli tak zwanego zwłóknienia powodującego kardiomiopatię oraz niewydolność serca. Ze względu na ograniczenia w pobieraniu biopsji mięśnia sercowego oraz braku lub niespecyficznych objawach przebiegu procesów zapalnych, zapalenie mięśnia sercowego pozostaje prawdopodobnie niedoszacowaną przyczyną przewlekłych niewydolności serca. Najczęstszymi przyczynami zapalenia są pewne infekcje wirusowe lub bakteryjne oraz zakażenia niektórymi pasożytami, jednak odpowiedź autoimmunologiczna przeciwko antygenom mięśnia sercowego odgrywa jednak bardzo ważną rolę w rozwoju choroby. Badania na modelach zwierzęcych, wsparte obserwacjami klinicznymi, pokazują, że limfocyty T CD4⁺ rozpoznające antygeny specyficzne dla mięśnia sercowego są odpowiedzialne za występowanie stanu zapalnego. W rozwiniętym stanie zapalnym to jednak przede wszystkim komórki mieloidalne, a nie limfocyty, stanowią główną frakcję komórek naciekowych.

Molekularne mechanizmy rozwoju zapalenia mięśnia sercowego są jednak stosunkowo słabo poznane. Dotychczasowa wiedza zezwala stwierdzić, że aktywacja komórek śródłonka jest kluczowym krokiem w trakcie rozwoju lokalnego stanu zapalnego. Mechanizmy aktywacji komórek śródłonka mięśnia sercowego przez autoreaktywne limfocyty T CD4⁺ pozostają jednak nieznane. W trakcie odpowiedzi swoistej, limfocyty T CD4⁺ wydzielają liczne cytokiny prozapalne, w tym TNF- α , o którym wiadomo że powoduje aktywację komórek śródłonka. Limfocyty T CD4⁺ oprócz cytokin wydzielają również mikrofragmenty błonowe, które także mogą stanowić czynnik zapalny biorący udział w oddziaływaniach z komórkami śródłonka. Przedstawiony projekt zakłada dwa główne cele badawcze. Pierwszym celem jest zrozumienie molekularnych mechanizmów, dzięki którym limfocyty T CD4⁺, pochodzące z nich mikrofragmenty błonowe oraz zapalne komórki mieloidalne powodują patofizjologiczne zmiany w komórkach śródłonka. Drugim celem jest zbadanie roli cytokiny TNF- α wydzielanej przez limfocyty T oraz komórki mieloidalne (przy użyciu odpowiednich myszy Cre-lox, nieprodukujących TNF- α w różnych liniach komórkowych) podczas indukcji i rozwoju zapalenia w mysim modelu eksperymentalnego autoimmunologicznego zapalenia mięśnia sercowego.

Uważamy, że zrozumienie mechanizmów odpowiedzialnych za aktywację i dysfunkcję mikrokrążenia wieńcowego indukowanych przez komórki układu immunologicznego znacząco przyczyni się do poszerzenia wiedzy w zakresie chorób zapalnych serca. Ponadto, badania w zakresie mikrofragmentów błonowych mogą znacząco przyczynić się do odkrycia nowych czynników prozapalnych oraz ścieżek sygnałowych. W dalszej perspektywie zrozumienie działania takich nowych szlaków prozapalnych, może przyczynić się do opracowania innowacyjnych metod diagnostycznych oraz terapii w leczeniu stanów immunopatologicznych mięśni sercowych. Zaproponowane badanie roli TNF- α w zależności od typu komórek go produkujących rzuci z pewnością więcej światła na zrozumienie działania tej cytokiny w immunopatologii mięśnia sercowego. Wyrażamy nadzieję, iż proponowane badania pozwolą na osiągnięcie znaczącego postępu w poznaniu mechanizmów rządzących stanem zapalnym w obrębie mięśnia sercowego, co w chwili obecnej jest jednym z podstawowych problemów światowej kardiologii.