

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Jak wykazano w licznych badaniach, w przebiegu zawału serca dochodzi do istotnych zmian osoczowych stężeń, między innymi, osteoprotegeryny (OPG), czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa) i związanego z TNF ligandu indukującego apoptozę (TRAIL). Wykazano, że u niektórych pacjentów dochodzi do znamienne wyższego wzrostu stężenia OPG i co za tym idzie wzrostu stosunku OPG/TRAIL w stosunku do pozostałych pacjentów. Potwierdzono, że wysokie stężenie OPG i wysoka wartość stosunku OPG/TRAIL wiąże się z wyższym ryzykiem pozawałowej przebudowy lewej komory i rozwoju niewydolności serca oraz z wyższą śmiertelnością wczesną i odległą w tej grupie chorych. W grupie chorych z wysokim stężeniem OPG w osoczu w ostrej fazie zawału serca stwierdzono także mniejszą ilość zmobilizowanych ze szpiku, krążących we krwi obwodowej mezenchymalnych komórek macierzystych (MSC). Z badań *in vitro* wiemy z kolei, że zdolność migracyjna MSC w dużym stopniu zależy od stymulującego działania TRAIL. To stymulacyjne w stosunku do migracji MSC działanie TRAIL jest znacznie hamowane przez duże stężenia osteoprotegeryny i całkowicie znoszone przy wysokim, wynoszącym 6:1 stosunku OPG/TRAIL. Taki wysoki stosunek OPG/TRAIL obserwowano w grupie chorych z ostrym zawałem serca, którzy rozwijali w kolejnych tygodniach obserwacji, niekorzystną, pozawałową przebudowę lewej komory i niewydolność serca. Była to zarazem grupa chorych z zawałem serca o najgorszym rokowaniu. W badaniach *in vitro* wykazano także, że zneutralizowanie osteoprotegeryny przy pomocy swoistych przeciwciał anti-OPG przywraca stymulacyjne działanie TRAIL w stosunku do mezenchymalnych komórek macierzystych i przywraca aktywność migracyjną MSC.

Na podstawie tych danych z badań naukowych powstała koncepcja badania, w którym możliwe byłoby zweryfikowanie hipotezy, że *in vivo* niskie stężenia osoczowe osteoprotegeryny i niski stosunek OPG/TRAIL warunkuje utrzymanie pobudzającego działania TRAIL w stosunku do MSC, co pozwala na większą mobilizację mezenchymalnych komórek macierzystych ze szpiku kostnego do krwi obwodowej i ich potencjalne, większe zaangażowanie w procesy naprawcze w przebiegu zawału serca. Ta stymulacja mezenchymalnych komórek macierzystych skutkuje ich migracją i większą mobilizacją ze szpiku do krwi obwodowej. Celem tego badania jest nie tylko weryfikacja tej hipotezy ale także wykazanie czy występowanie opisanych wyżej, potencjalnie korzystnych procesów, przekłada się na mniejszy rozmiar martwicy czy przebudowę lewej komory i rozwój niewydolności serca w okresie pozawałowym.

W tym celu zaplanowano wykonanie badania z wykorzystaniem mysiego modelu zawału serca. W eksperymencie wykorzystane zostaną myszy z genetycznie uwarunkowanym brakiem osteoprotegeryny (OPG-) jak i myszy z prawidłową ekspresją osteoprotegeryny (OPG+). Eksperymentalny zawał serca zostanie wywołany przez powiązanie gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej. Zabieg podwiązania tętnicy wieńcowej zostanie wykonany w taki sam sposób w obu grupach zwierząt. W obu też grupach oznaczone zostaną wyjściowo, a także w ostrej fazie zawału serca i po zawale, między innymi, takie parametry jak stężenie OPG, TRAIL, czynnika martwicy nowotworów (TNF-alfa), receptora aktywatora czynnika jądrowego kappa B (RANK) i jego ligandu (RANKL) w osoczu. Oznaczona zostanie ilość mezenchymalnych komórek macierzystych we krwi w obu grupach zwierząt. Ponadto po 28 dniach po zawale serca wykonane zostanie NMR serca z oceną, między innymi, takich parametrów jak: frakcja wyrzutowa lewej komory (EF), rozmiar zawału, żywotność mięśnia lewej komory i stopień zaburzeń przepływu w mikrokrażeniu (microvascular obstruction – MO), remodeling lewej komory. Następnie na zakończenie eksperymentu, wykonane zostanie badanie histopatologiczne i immunohistochemiczne serca u wszystkich badanych zwierząt. W odrębnej części badania w warunkach *in vitro* zostanie oceniona zdolność migracyjna mysich i ludzkich, mezenchymalnych komórek macierzystych przy różnych stężeniach OPG i przy różnym stosunku OPG/TRAIL, odpowiadającym tym, znajdującym u zwierząt eksperymentalnych w pierwszej części doświadczenia.

Taka wielokierunkowa ocena pozwoli lepiej zrozumieć złożone zależności pomiędzy zmianami stężeń wymienionych wyżej parametrów laboratoryjnych w przebiegu świeżego zawału serca a jego skutkami pod postacią pozawałowej przebudowy lewej komory i rozwoju niewydolności serca. Może to przyczynić się do lepszego poznania mechanizmów protekcyjnych, chroniących przed rozwojem pozawałowej przebudowy serca.