

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Tętnicze nadciśnienie płucne jest rzadką chorobą o mało poznanej etiologii i wysokiej śmiertelności. Wykształcenie wtórnej do nadciśnienia płucnego prawo-, a w dalszej perspektywie również lewokomorowej niewydolności serca jest złym czynnikiem rokowniczym. Badania kliniczne wskazują, że w przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego w obu komorach serca dochodzi do przeciwnych zmian. Objętość prawej komory zwiększa się, podczas gdy lewa komora zmniejsza swoją objętość. Pojedyncze dane z badań klinicznych oraz przeprowadzanych z użyciem modeli zwierzęcych wskazują również na zmniejszanie się masy lewej komory. Genetyczne i molekularne procesy stojące u podstaw remodelingu lewej komory serca w przebiegu nadciśnienia płucnego pozostają nieznane.

Jednym z postulowanych mechanizmów zaniku lewej komory jest zmniejszenie obciążenia wstępnego lewego serca (stres hemodynamiczny). Kolejnym możliwym mechanizmem zaniku masy lewej komory w przebiegu nadciśnienia płucnego jest niedotlenienie i niedokrwienie miokardium wynikające z niewydolności prawokomorowej serca (stres metaboliczny). Przypuszcza się, że za zanik masy lewej komory w przebiegu nadciśnienia płucnego w większym stopniu odpowiedzialny jest spadek masy i redukcja rozmiarów samych kardiomiocytów (atrofia), niż spadek ich liczby (apoptoza).

Celem naszego projektu jest poznanie molekularnych mechanizmów odpowiedzialnych za zanik masy lewej komory serca w przebiegu nadciśnienia płucnego. Szczególną uwagę pragniemy poświęcić mechanizmom autofagii oraz szlaku ubikwitynozależnej proteolizy, które mogą być odpowiedzialne za ten proces.

Swoje badanie przeprowadzimy na 66 szczurach u których wykształcimy nadciśnienie płucne. Zwierzęta będą poddawane regularnym badaniom obrazowym serca (echokardiografia) oraz inwazyjnym pomiarom ciśnienia krwi w sercu. Nasilenie procesów autofagii oraz ubikwitynozależnej proteolizy w lewej komorze będzie ocenione na podstawie analizy zmian ekspresji stworzonego przez nasz zespół panelu 169 genów zaangażowanych w ścieżki autofagii oraz ubikwitynacji z użyciem techniki sekwencjonowania następnej generacji (RNA-seq) oraz analizy zmian poziomu białek charakterystycznych dla tych procesów.

Proponowane podejście nie ma sobie równych, zarówno ze względu na mnogość oraz jakość użytych technik badawczych (techniki obrazowe, morfologiczne, morfometryczne, genomiczne i proteomiczne) jak i na fakt analizy wielu ścieżek zaangażowanych w proces śmierci komórki lub jej elementów. Spodziewamy się dowiedzenia roli autofagii i ubikwitynacji w stopniowym zaniku masy lewej komory serca w przebiegu nadciśnienia płucnego. Poznanie mechanizmów zmniejszenia masy lewej komory, może stanowić punkt uchwytu dla nowych terapii u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym i znacząco poszerzyć wiedzę na temat współdziałania różnych szlaków metabolicznych w plastyczności mięśnia sercowego.