

Adaptacje metabolizmu energetycznego miocytów serca w miażdżycy - znaczenie w patologii i strategiach terapeutycznych

Głównym założeniem planowanych badań jest sprawdzenie czy zaburzenia lipidowe, których dobrze poznanym efektem jest tworzenie blaszek miażdżycowych w ścianie naczyń krwionośnych, nie powodują również innych zaburzeń takich jak niekorzystne adaptacje metabolizmu w sercu, zanim jeszcze dojdzie do ograniczenia przepływu krwi w naczyniach wieńcowych. Nadmierny dopływ tłuszczów może wywoływać zaburzenia funkcji mitochondriów, zwiększone spalanie tłuszczów oraz zmniejszone spalanie glukozy w komórkach serca. Zmiany te mogą powodować zwiększone zużycie tlenu przy tej samej ilości gromadzonej energii. W tej sytuacji nagłe zamknięcie dopływu krwi, tak jak to ma miejsce w zawale serca spowoduje znacznie większe zniszczenia niż gdyby te zmiany metaboliczne nie nastąpiły. Jest to sytuacja inna niż podczas stopniowego rozwoju niewydolności wieńcowej, gdy komórki serca są w stanie zaadaptować się do niedotlenienia. Dlatego celem niniejszego wniosku jest zbadanie jak komórki serca przetwarzają energię w różnych stadiach miażdżycy zarówno w eksperymentach prowadzonych w laboratorium jak i u pacjentów. Ponadto, zbadane zostaną markery pozwalające na wykrycie niekorzystnych zmian oraz przeprowadzone zostaną badania pozwalające na ustalenie optymalnego sposobu leczenia.

Projekt będzie obejmował część eksperymentalną i kliniczną - badania u pacjentów. W badaniach eksperymentalnych zastosowane zostaną myszy, u których rozwija się proces miażdżycowy. Badane będą zwierzęta w różnym wieku od 1 do 18 miesięcy. Materiał pochodzący od tych zwierząt zostanie poddany wielokierunkowej analizie zawartości białek, metabolitów i RNA a także szczegółowej analizie funkcji mitochondriów. Po ustaleniu w jakim wieku u myszy miażdżycowych występuje etap nieefektywnego wykorzystania tlenu, a w jakim następuje adaptacja do deficytu tlenowego, w obu etapach zbadana zostanie skuteczność działania leków. Kolejne badania przeprowadzone zostaną u pacjentów z wrodzonym podwyższonym stężeniem cholesterolu we krwi. Wykonane zostanie nieinwazyjne badanie spektroskopowe ³¹P NMR serca ludzkiego, które pozwoli na sprawdzenie czy u pacjentów występują podobne zmiany procesów energetycznych do zaobserwowanych u zwierząt. Zbadane też zostaną w tym kierunku próbki krwi. Analiza zostanie przeprowadzona przed i w trzy miesiące po rozpoczęciu leczenia obniżającego stężenie lipidów we krwi.

Miażdżycy stanowi poważne wyzwanie dzisiejszej medycyny, przyczyniając się do większości zgonów i zachorowań na świecie. Proponowane eksperymenty pozwolą na lepsze zrozumienie zmian zachodzących w sercu na różnych etapach miażdżycy i ich konsekwencji dla wielkości uszkodzeń w sercu, które dokonują się w wyniku zawału. Projekt ten ma na celu potwierdzenie koncepcji, że miażdżycy jest nie tylko chorobą naczyń, lecz również powoduje wczesne niekorzystne zmiany w komórkach serca. Zrozumienie tych procesów przyczyni się do bardziej skutecznego leczenia pacjentów, które powinno być skierowane nie tylko na zapobieganie zmianom w naczyniach lecz również na lepsze przygotowanie komórek serca gdy nastąpi zawał.