

## **Mechanizmy insulinooporności u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Rola receptora typu 2 białka morfogenetycznego kości i receptorów dla peroksysomów gamma w tkance tłuszczowej.**

### Powody podjęcia danej tematyki badawczej:

Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP) jest ciężką i obecnie nieuleczalną chorobą. Znacznie skraca długość życia i upośledza jego jakość. Polega na zwężaniu się i zamykaniu tętniczek płucnych, co prowadzi do wzrostu ciśnienia w krążeniu płucnym a w konsekwencji niewydolności serca. Głównym objawem jest postępująca duszność i ograniczenie wydolności fizycznej. U pacjentów z TNP, bez dodatniego wywiadu rodzinnego i czynników predysponujących takich jak wada wrodzona serca, twardzina układowa, nadciśnienie wrotne, zakażenie wirusem HIV, stosowanie leków zmniejszających apetyt rozpoznaje się idiopatyczne TNP (ITNP). W przypadku stwierdzenia mutacji w genie predysponującym do TNP rozpoznaje się dziedziczne TNP (DTNP). Najczęściej stwierdza się mutacje genu receptora białka morfogenetycznego kości (BMP2).

Przyczyny i mechanizmy rozwoju TNP nie są dobrze poznane. Niektóre badania, prowadzone głównie u zwierząt, wskazują na możliwą rolę zaburzeń metabolizmu (w tym insulinooporności) oraz nieprawidłowej czynności tkanki tłuszczowej. Szczególną rolę przypisuje się cząsteczkom regulującym rozwój i metabolizm tkanki tłuszczowej, które w badaniach eksperymentalnych były mediatorami rozwoju choroby naczyń płucnych. Należą tutaj BMP2, receptory dla peroksysomów gamma (PPAR $\gamma$ ) oraz wydzielane przez tkankę tłuszczową adipokiny. U zwierząt z indukowanym uszkodzeniem genu kodującego BMP2 występuje niedobór PPAR $\gamma$  i niektórych adipokin, np. adiponektyny. Efektem jest rozwój zarówno nadciśnienia płucnego jak i insulinooporności. W modelu eksperymentalnym te dwa zaburzenia mogą być odwrócone przez zastosowanie agonistów PPAR $\gamma$  tj. tiazolidynodionów. Badanie pozwoli nie tylko na rozszerzenie dotychczasowej wiedzy dotyczącej mechanizmów rozwoju TNP ale także może skutkować dalszymi badaniami nad znaczeniem tiazolidynodionów w terapii pacjentów i poprawą rokowania chorych.

Cel projektu: Ocena zmian przeżywalności BMP2 i PPAR- $\gamma$  i ich wpływu na funkcję tkanki tłuszczowej: insulinooporność i syntezę adipokin w grupie pacjentów z ITNP/DTNP.

### Badania realizowane w projekcie:

Grupa badana (n=60): pacjenci  $\geq 18$  lat z rozpoznaniem ITNP lub DTNP (de novo lub uprzednio). Pacjenci z cukrzycą lub w trakcie leczenia przeciwcukrzycowego zostaną wyłączeni z badania. Insulinooporność zostanie określona na podstawie badania klamrą hiperinsulinemiczno-normoglikemiczną. U każdego pacjenta zostanie określona ilość tkanki tłuszczowej (pomiar antropometryczny) i główne czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, w tym palenie tytoniu i siedzący tryb życia. U pacjentów i ich krewnych pierwszego stopnia (w pierwszej kolejności rodzice) zostanie wykonane sekwencjonowanie egzomu aby zidentyfikować mutacje w genach predysponujących do TNP (z uwzględnieniem BMP2) oraz aby znaleźć inne warianty genetyczne mogące wpływać na przeżywalność BMP2 i PPAR- $\gamma$ . Adipocyty zostaną pozyskane z głębokiej warstwy podskórnej tkanki tłuszczowej metodą biopsji gruboigłowej. Ocena funkcji tkanki tłuszczowej będzie obejmowała analizę proteomu i transkryptomu adipocytów, poziom BMP2 i PPAR- $\gamma$  a także poziomy adipokin (adiponektyna, leptyna, rezystyna, omentyna, visfatyna, apelina, grelina, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) w osoczu i w adipocytach. Dla potwierdzenia roli zmniejszonej ekspresji BMP2 i PPAR- $\gamma$  w funkcjonowaniu adipocytów u pacjentów z TNP zostanie dodatkowo wykonany eksperyment in vitro. Fragmenty tkanki tłuszczowej będą hodowane z TNF- $\alpha$  in vitro dla odwzorowania prozapalnego środowiska TNP aby lepiej zróżnicować nosicieli mutacji BMP2 i osoby bez mutacji. Do adipocytów zostanie następnie dodane BMP lub pioglitazon aby ocenić czy przywrócenie przeżywalności BMP2/PPAR- $\gamma$  może odwrócić efekt TNF- $\alpha$ . Podczas eksperymentu in vitro zostanie dokonana ocena funkcji tkanki tłuszczowej metodami określonymi powyżej. Standardowe wskaźniki ciężkości nadciśnienia płucnego zostaną ocenione u wszystkich pacjentów i zostaną odniesione do insulinooporności i funkcji tkanki tłuszczowej, w tym przeżywalności BMP2/PPAR- $\gamma$ .