

Streszczenie popularnonaukowe

Niewydolność serca jest jednym z najczęstszych schorzeń układu sercowo-naczyniowego w krajach rozwijających się. Liczba hospitalizacji pacjentów kardiologicznych wciąż rośnie, jednak obserwowany jest spadek śmiertelności. Wynika to ze skuteczności obecnie stosowanej farmakologii niewydolności serca, która w dużym stopniu bazuje na hamowaniu enzymu konwertazy angiotensyny (ACE) przez użycie jej inhibitorów, a także blokowaniu receptora dla angiotensyny II (AT1R). Angiotensyna II (Ang II) jest głównym produktem działania ACE i jej nadprodukcja uważana jest za kluczowy czynnik wzmagający włóknienie i stany zapalne mięśnia sercowego. W efekcie sprzyja to upośledzeniu nie tylko czynności serca, ale całego układu sercowo-naczyniowego. Niestety, terapia polegająca na zmniejszeniu stężenia osoczowej Ang II, ogranicza śmiertelność pacjentów i łagodzi objawy choroby jedynie w części przypadków (brak jej skuteczności u pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową. Ponadto, u wielu pacjentów pomimo początkowego spadku stężenia Ang II, obserwuje się jej ponowny wzrost po pewnym czasie trwania terapii, tzw. „**Ang II escape**”. Stąd też konieczne wydaje się opracowanie bardziej skutecznej terapii, a przede wszystkim lepsze zrozumienie mechanizmów odpowiedzialnych za niekorzystne efekty zbyt mocno aktywowanego układu RAAS (ang. Renin–Angiotensin–Aldosterone System) - szczególnie roli enzymów biorących udział w przekształcaniu kolejnych angiotensyn w produkcji Ang II.

Głównym celem tego projektu jest ocena alternatywnych szlaków syntezy Ang II w rozwoju obwodowej dysfunkcji śródbrłnka w modelu niewydolności serca (Tgaq * 44). Myszy Tgaq*44, są unikalny modelem ze względu na fakt, iż naśladuje one patofizjologię niewydolności serca u ludzi na poziomie biochemicznym, molekularnym i czynnościowym . Model ten, poza wczesnymi zaburzeniami rozkurczowymi serca, rozwija typowe dla kardiomiopatii rozstrzeniowej upośledzenie kurczliwości lewej komory. Istnieją badania, które potwierdzają równoległy do zaburzeń serca rozwój **upośledzenia śródbrłnka naczyń obwodowych**, co może być elementem łączącym patologię serca z zaburzeniami innych narządów, które obserwuje się u pacjentów kardiologicznych. Wciąż nie są dobrze poznane mechanizmy odgrywające rolę w niewydolności serca o etiologii innej niż niedokrwiennej. Analiza obwodowej dysfunkcji śródbrłnka, szczególnie pod kątem jej mechanizmów, jest istotna ze względu na jej znaczenie prognostyczne i terapeutyczne w zaburzeniach sercowo- naczyniowych.

Pierwsza część projektu ma na celu scharakteryzować dysfunkcji śródbrłnka i upośledzenia syntezy NO w mysim modelu niewydolności serca o etiologii innej niż niedokrwienne (Tgaq*44) na podstawie badań czynnościowych i biochemicznych w naczyniach obwodowych,. Kolejny etap będzie polegać na zbadaniu substratów wykorzystywanych do syntezy Ang II niezależnie od osoczowego układu RAAS. Pozwoli to ustalić główne źródło produkcji Ang II w naczyniach obwodowych. Ostatnim etapem będzie identyfikacja enzymów odpowiadających za konwersję wyżej wymienionych peptydów do Ang II z wykorzystaniem badań czynnościowych.

Niniejszy projekt stanowi precyzyjne połączenie technik farmakologicznych, analitycznych i biochemicznych, które pozwoli na zbadanie alternatywnych dróg produkcji Ang II w celu poszukiwania nowych terapii niewydolności mięśnia sercowego.