

Nadciśnienie płucne (NP) jest chorobą śmiertelną i nieuleczalną. Być może wynika to z faktu, że jej patofizjologia nie została dobrze poznana. Ogólnie tętnice płucne ulegają zwężeniu w wyniku rozplemu i skurczu mięśni gładkich naczyń, co zmusza prawą komorę serca (PK) do cięższej pracy w celu przepompowania krwi przez krążenie płucne.

Początkowo to zwiększone obciążenie prowadzi do pogrubienia ściany PK, co zwiększa siłę skurczu, ale wraz z upływem czasu ta kompensacja załamuje się, prowadząc do niewydolności PK i śmierci pacjenta.

Coraz więcej danych wskazuje, że głównym czynnikiem wyzwalającym zwężenie tętnic płucnych jest białko o nazwie PTEN. To białko hamuje namnażanie komórek, ich przemieszczanie i przeżycie; jest ono intensywnie badane w onkologii jako czynnik hamujący nowotwory. We wszystkich postaciach NP u ludzi i w modelach eksperymentalnych występuje zmniejszona ekspresja i aktywność PTEN. Dlatego uważamy, że pobudzenie tego białka mogłoby prowadzić do zapobiegnięcia NP lub przynajmniej zwolnić jego postęp.

Dodatkowo, jeśli NP wystąpi, los pacjenta zależy od jego PK. Jeśli dojdzie do niewydolności PK, pacjent ostatecznie umrze. Coraz więcej danych wskazuje, że pogrubiała PK staje się niedotleniona, co wyzwała jej niewydolność.

Dlatego celem niniejszego projektu jest zbadanie hipotezy, że trifosforan mioinozytolu (ITPP), nowy efektor hemoglobiny, który zwiększa uwalnianie tlenu z hemoglobiny i równocześnie aktywuje PTEN, działa korzystnie w szczurzym modelu NP wywołanego monokrotaliną (MKT) dzięki podwójnemu mechanizmowi działania: (1) aktywując PTEN zapobiega zwężeniu tętnic płucnych, (2) zwiększając dostarczanie tlenu chroni PK przed niewydolnością.

W części I podamy jedno wstrzyknięcie MKT i podzielimy nasze szczury doświadczalne na dwie grupy: otrzymującą ITPP i otrzymującą kontrolną sól fizjologiczną, próbując zapobiec NP z użyciem ITPP.

W części II podamy jedno wstrzyknięcie MKT, poczekamy na rozwój NP i zaczniemy podawanie ITPP, próbując zapobiec niewydolności PK.

Będziemy kontrolowali ciśnienie w tętnicy płucnej i czynność PK z użyciem echokardiografii, wykonamy inwazyjne badanie hemodynamiczne, badania histologiczne serca i płuc, badania izolowanych miocytów serca i badania na hodowlach komórkowych, aby poznać potencjalne korzystne mechanizmy działania ITPP na tętnice płucne i prawą komorę serca.

Jest to całkowicie nowe podejście do leczenia nadciśnienia płucnego. Jeśli okaże się skuteczne, może być potencjalnie stosowane we wszystkich postaciach NP i ocalić wielu ludzi.