

## POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Choroby sercowo-naczyniowe, w tym miażdżycy i stenozy aortalnej, stanowią jedną z głównych przyczyn śmiertelności w krajach rozwiniętych. Stenoza aortalna jest spowodowana zmniejszoną powierzchnią ujścia aortalnego przez aktywny proces zwyrodnieniowy z wtórnym wapnieniem, która prowadzi do utrudnionego przepływu krwi z lewej komory serca do aorty. Miażdżycy to przewlekła choroba tętnic, a jej przebieg, podobnie jak stenozy aortalnej wiąże się z występowaniem stanu zapalnego. Może się ona także rozwijać między innymi na skutek zaburzeń przemian lipidów i węglowodanów, które są bezpośrednio związane z ryzykiem wystąpienia chorób układu krążenia.

Wiele związków, w tym nukleotydy i nukleozydy, odgrywają ważną rolę nie tylko we wnętrzu komórki, ale i na jej powierzchni poprzez aktywację specyficznych receptorów. Ich rolą jest między innymi regulowanie procesów zapalnych. ATP (adenozyno-5'-trójfosforan) działa głównie prozapalnie, natomiast adenozyne (końcowy metabolit przemian ATP) znana jest ze swoich właściwości przeciwzapalnych. Za stężenie tych związków odpowiadają enzymy znajdujące się na powierzchni komórki, w tym ekto-5'-nukleotydaza (CD73). Głównym jej substratem jest AMP (adenozyno-5'-monofosforan), a produktem adenozyne. CD73 w mniejszym stopniu odpowiada również za katabolizm innego nukleotydu, który pojawia się w przestrzeni zewnątrzkomórkowej - dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NAD). CD38 (ekto-NADaza) jest z kolei najistotniejszym enzymem zaangażowanym w metabolizm NAD, który prowadzi do utworzenia nikotynamidu (NAM) i ADPR (adenozyno-5'-difosforanu rybozy). Z tego ostatniego pośrednio może powstawać również adenozyne. ADPR odpowiada także za zwiększenie stężenia wapnia w komórce i regulację procesów zapalnych.

CD38 jest białkiem wielofunkcyjnym, co oznacza, że może działać jako enzym (odpowiadając za różne reakcje chemiczne), a także jako molekula adhezyjna, ułatwiająca innym komórkom w przyleganiu do siebie i bezpośrednim kontakcie między nimi. CD38 jest też znanym znacznikiem limfocytów B oraz celem terapeutycznym w leczeniu szpiczaka mnogiego. W naszych badaniach wykazaliśmy, że na powierzchni skalfikowanych zastawek aortalnych, pochodzących od pacjentów ze stenozą aortalną, dochodzi do zwiększonego katabolizmu NAD, w którym największy udział ma CD38, natomiast spada aktywność CD73. Już wcześniej zaobserwowano, że u pacjentów z mutacją w genie kodującym CD73, zaobserwowano nasilony proces wapnienia naczyń krwionośnych. Powstało jednak niewiele prac, które wyjaśniałyby wzrost udziału CD38 w rozwoju stenozy aortalnej i miażdżycy.

Dlatego celem tego projektu będzie zbadanie na modelach *in vitro*, *in vivo* i *ex vivo*, roli jaką odgrywa CD38 w rozwoju stenozy aortalnej, jak również miażdżycy. Zbadamy pochodzenie komórkowe tego enzymu oraz określimy mechanizm jego działania. W trakcie badań na liniach komórkowych i komórkach pierwotnych, które budują ścianę aorty i zastawkę aortalną, komórki poddane zostaną stymulacji mającej na celu zwiększenie lub zahamowanie aktywności CD38. Ocenimy dzięki temu efekt CD38 na prawidłowe funkcjonowanie komórek oraz udział tego enzymu w szlakach sygnałowych związanych z procesem zapalnym. Uzyskane wyniki pomogą w realizacji zaplanowanych badań z wykorzystaniem myszy, które są modelami zwierzęcymi stenozy aortalnej (CD73<sup>-/-</sup>) oraz miażdżycy (ApoE/LDLr<sup>-/-</sup>). Wraz z wiekiem myszy będziemy śledzić zmiany chorobowe i aktywność CD38, a także szlaki sygnałowe, poprzez które ten enzym działa. Wykonamy również eksperymenty z traktowaniem grupy myszy specyficznym inhibitorem CD38 i ocenimy czy zahamowanie jego aktywności ogranicza rozwój choroby. Ostatnim krokiem będzie ocena aktywności CD38 i jej wpływu na szlaki sygnalizacyjne w patologicznie zmienionych zastawkach aortalnych oraz fragmentach aorty uzyskanych od pacjentów poddawanych operacji wymiany zastawki aortalnej i operacji Bentalla.

Kluczowe jest wyjaśnienie czy zaobserwowana przez nas zwiększona aktywność CD38 jest skutkiem rozwoju patologii zastawki i naczyń, czy może pierwotne zmiany aktywności CD38 prowadzą do zaburzenia w prawidłowym funkcjonowaniu komórki i rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Realizacja projektu może znacząco przyczynić się do poszerzenia wiedzy z zakresu patofizjologii tych chorób. Uzyskane wyniki mogą stanowić w przyszłości podłoże innowacyjnej strategii terapeutycznej.