

Tytuł: Rola zapalnych makrofagów w patofizjologii autoimmunizacyjnego eksperymentalnego zapalenia mięśnia sercowego.

Kierownik projektu: **mgr Karolina Tkacz**

Jednostka naukowa: **Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum**

Streszczenie popularnonaukowe

Zapalenie mięśnia sercowego jest przewlekłą chorobą, która może być spowodowana infekcją wirusową lub czynnikami niezakaźnymi. U niektórych pacjentów zapalenie mięśnia sercowego może przerodzić się w kardiomiopatię rozstrzeniową charakteryzującą się nadmiernym nagromadzeniem się tkanki łącznej w śródserdziu, co powoduje patologiczne zmiany w budowie serca, sztywność komór i ostatecznie niewydolność narządu. Wirusowe zapalenie mięśnia sercowego może często wiązać się z uszkodzeniem tkanki i uwalnianiem autoantygenów z kardiomiocytów, co może powodować reakcje autoimmunologiczne. Głównie autoreaktywne limfocyty T CD4⁺ napędzają stan zapalny w mięśniu sercowym, jednak większość komórek napływających do serca stanowią komórki mieloidalne. Ze względu na niespecyficzne objawy i ograniczone możliwości leczenia mechanizm patofizjologiczny zapalenia mięśnia sercowego wymaga szerszych badań.

Model mysiego eksperymentalnego autoimmunizacyjnego zapalenia mięśnia sercowego (ang. Experimental Autoimmune Myocarditis, EAM) stanowi cenne źródło wiedzy na temat mechanizmów leżących u podstawy tej choroby. Transformujący czynnik wzrostu beta (TGF- β) jest uważany za jeden z najważniejszych czynników profibrotycznych w chorobach sercowo-naczyniowych. Również w modelu EAM poziom TGF- β jest znacznie podwyższony w ostrym i przewlekłym stadium choroby. TGF- β jest wytwarzany między innymi przez makrofagi i może działać na nie w sposób autokryny. Makrofagi są komórkami odpowiedzialnymi za fagocytozę i występują w dwóch subpopulacjach: makrofagi M1 o właściwościach prozapalnych i makrofagi M2 o właściwościach supresorowych. W chorobach mięśnia sercowego monocyty napływają do miejsca uszkodzenia, wytwarzają prozapalne cytokiny i różnicują się w zapalne makrofagi. Wczesna faza ostrego zapalenia zastępowana jest przez procesy naprawcze. Wówczas zapalne makrofagi zmieniają swój fenotyp w przeciwwapalny i zaczynają wytwarzać czynniki wzrostu indukujące nadmierną produkcję tkanki łącznej co prowadzi do postępującego włóknienia mięśnia sercowego. W przebiegu EAM, obserwuje się wzmożony napływ makrofagów do serca, jednak ich rola w patofizjologii tej choroby nie jest jasna. Nie jest również wiadome, w jaki sposób TGF- β aktywuje in vivo zapalne makrofagi w tym modelu.

Stawiamy hipotezę, że pod wpływem TGF- β zapalne makrofagi napływające do serca podczas zapalenia mogą przyczynić się do postępującego włóknienia w przebiegu tej choroby. W celu zbadania roli makrofagów w procesach immunofibrotycznych w EAM, w których pośredniczą szlaki sygnałowe inicjowane przez TGF- β , proponujemy badania, które obejmują 1) określenie wpływu TGF- β na zapalne makrofagi w EAM z wykorzystaniem myszy transgenicznym charakteryzujących się brakiem receptora dla TGF- β w komórkach mieloidalnych 2) sortowanie zapalnych makrofagów i sekwencjonowanie genomu, 3) analizę procesów molekularnych zaangażowanych w EAM zależnych od TGF- β . Stawiamy hipotezę, że sygnalizacja TGF- β wyzwala odpowiedź profibrotyczną w zapalnych makrofagach, w tym produkcję chemokin i cytokin, takich jak CCL7, IL-1 β , IL-13. Brak sygnałów inicjowanych przez TGF- β w makrofagach może ograniczyć proces włóknienia i rozwoju kardiomiopatii rozstrzeniowej w przebiegu EAM.

TGF- β i makrofagi odgrywają ważną rolę w zapalnych chorobach sercowo-naczyniowych. Zrozumienie molekularnych mechanizmów choroby i znalezienie potencjalnego celu terapeutycznego jest kluczem do opracowania skutecznych terapii dla pacjentów z zapaleniem mięśnia sercowego. Uważamy, iż nasze badania w ramach zaproponowanego projektu mogą przyczynić się do lepszego zrozumienia patomechanizmów zapalenia mięśnia sercowego.