

## STRESZCZENIE POPULARNONAUKOWE

Celem tego projektu jest wyjaśnienie mechanizmów patofizjologicznych podczas rozwoju niewydolności serca w ścianie naczyń krwionośnych na poziomie komórkowym.

Niewydolność serca jest obecnie główną przyczyną śmiertelności na świecie, ponadto w Polsce wskaźnik hospitalizacji i śmiertelność z powodu tej choroby należą do najwyższych w Europie. Niewydolność serca jest poważnym problemem klinicznym i zdrowia publicznego ze względu również na koszty hospitalizacji. Jest to złożona, wieloczynnikowa choroba prowadząca do przerostu mięśnia sercowego i zwłóknienia, co prowadzi do zmniejszenia wydolności serca. Śródbłonek, warstwa komórek wyściełających naczynia, odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu prawidłowego funkcjonowania naczyń krwionośnych. Co ciekawe, ogólna dysfunkcja śródbłonna jest obserwowana u pacjentów nawet z łagodną postacią niewydolności serca i jest ważnym czynnikiem prognostycznym złego rokowania pacjenta i zwiększonego ryzyka zgonu sercowego. Dysfunkcję śródbłonna definiuje się jako upośledzenie zależnego od śródbłonna rozkurczu naczyń, niezwykle istotnego dla zdrowia układu sercowo-naczyniowego. Jak dotąd mechanizmy rozwoju dysfunkcji śródbłonna podczas niewydolności serca są niejasne. Można przypuszczać, że zmiany w produkcji energii komórkowej w ścianie naczyń mogą być jednym z mechanizmów przyczyniających się do dysfunkcji śródbłonna, podobnie jak zostało to odkryte w rozwoju miażdżycy. Wraz z aktywacją komórek śródbłonna następuje zmniejszenie oddychania komórkowego a zwiększenie metabolizmu beztlenowego, konsekwencją tego jest wzrost produkcji mleczanu. Mleczan nie jest już uważany wyłącznie za produkt uboczny metabolizmu, obecnie wiadomo, że jest on również ważnym źródłem energii i istotnym czynnikiem regulatorowym. Badania przeprowadzone w kontekście innych chorób wskazują na regulację przez mleczan pewnych mechanizmów komórkowych, które mogą przypuszczalnie brać udział w funkcjonowaniu naczyń krwionośnych.

Dehydrogenaza mleczanowa A (LDHA) jest głównym enzymem odpowiedzialnym za produkcję mleczanu. **W związku z tym, ten projekt ma na celu ocenę roli LDHA w rozwoju dysfunkcji śródbłonna podczas rozwoju niewydolności serca** w mysim modelu tej choroby (myszy Tgαq\*44). U myszy Tgαq\*44 niewydolność serca rozwija się stopniowo i naśladuje ludzką patofizjologię, dlatego są one uważane za wiarygodny model do badań mechanizmów tego schorzenia.

Aby ocenić rolę LDHA w metabolizmie naczyń i funkcji śródbłonna, zostaną zastosowane różne podejścia zahamowania tego enzymu. Następnie przeprowadzona zostanie kompleksowa analiza metabolizmu ściany naczyń z użyciem zaawansowanych metod biochemicznych oraz czynnościowych. Ponadto, funkcja śródbłonna zostanie oceniona zarówno w izolowanych naczyniach krwionośnych, jak i u myszy *in vivo* z użyciem nieinwazyjnej, unikalnej metody obrazowania opartej na rezonansie magnetycznym.

Podsumowując, projekt ten jest jednym z pierwszych badań mających na celu ocenę związku między metabolizmem naczyniowym a dysfunkcją śródbłonna podczas rozwoju niewydolności serca. Badania te wniosą nowe informacje o patofizjologii naczyń w niewydolności serca i mogą przyczynić się do opracowania nowych strategii terapeutycznych poprawiających rokowanie pacjentów.