

Udział miozyny VI w rozwoju kardiomiopatii: Poznanie nowych mechanizmów zaangażowanych w funkcjonowanie i patologię mięśnia sercowego

Niniejszy projekt dotyczy procesów istotnych dla zdrowia ludzi, jakimi są funkcjonowanie mięśnia sercowego oraz rozwój kardiomiopatii (CM), schorzenia stanowiącego na całym świecie jedną z najczęstszych przyczyn zgonów. CM prowadzi do powiększenia i osłabienia pracy mięśnia sercowego. Kardiomiopatia przerostowa (HCM) jest najczęściej występującą kardiomiopatią, którą cechują olbrzymi przerost serca prowadzący do powiększenia ścian serca, zwłaszcza lewej komory. Nierozpoznana CM może być przyczyną nagłej śmierci, szczególnie wśród sportowców. Innym rodzajem CM jest kardiomiopatia rozstrzeniowa (DCM), która powoduje poszerzenie (rozdęcie) komór serca, przy czym ściany są prawidłowej grubości, mogą też być cieńsze. W większości przypadków przyczyną CM są mutacje punktowe w genach kodujących białka mięśnia sercowego, najczęściej zaobserwowane są mutacje w genie kodującym ciężki łańcuch izoformy β miozyny sercowej. Jednakże pomimo intensywnych badań nad poznaniem mechanizmów rozwoju CM, przyczyny tego poważnego schorzenia, grożącego utratą życia wciąż nie są w pełni poznane. W toku badań prowadzonych na całym świecie identyfikowani są nowi „gracze” - białka i inne czynniki, które mogą brać udział w rozwoju CM. Jednym z nich jest związane z aktywną białko motoryczne - miozyna VI (MVI).

MVI należy do klasy miozyn niekonwencjonalnych, które w przeciwieństwie do miozyn mięśniowych (konwencjonalnych) nie tworzą filamentów. Działają one jako transportery cargo i/lub czynniki regulujące organizację przedziałów subkomórkowych. Mimo iż występują one w sercu, to wciąż niewiele wiadomo o ich roli w skurczu tego mięśnia. MVI to wyjątkowa miozyna, gdyż porusza się po filamentach aktynowych w kierunku przeciwnym do wszystkich znanych miozyn, co sugeruje pełnienie przez to białko odmiennych funkcji. Pierwsza informacja o udziale MVI w pracy serca pochodzi z badań, które wykazały, że mutacja w genie kodującym MVI jest związana z łagodnymi objawami kardiomiopatii przerostowej. W ślad za tym rozpoczęliśmy pionierskie badania, które wykazały, że w sercach myszy MVI jest obecna w siateczce sarkoplazmatycznej i wstawkach oraz jest ważna dla prawidłowej organizacji tych struktur miocytu. Wykazaliśmy również, że obserwowane powiększenie serc myszy nie syntetyzujących MVI (Snell's waltzer, MVI-KO - naturalny nokaut) występuje już u embrionów i utrzymuje się przez całe życie tych zwierząt. Co więcej, zaobserwowaliśmy wzrost poziomu białek związanych z proliferacją komórek, świadczący o aktywacji ścieżek sygnałowych, przypuszczalnie związanych z hipertrofią i dysfunkcją mięśnia sercowego.

W oparciu o dostępne dane, w tym wyniki naszych wstępnych badań, wysunęliśmy hipotezę, że **MVI odgrywa ważną rolę w sercu, a jej brak prowadzi do rozwoju kardiomiopatii, której objawy postępują z wiekiem.** Aby poznać mechanizmy związane z zależnym od MVI powiększeniem mięśnia sercowego, zamierzamy prowadzić badania z wykorzystaniem myszy MVI-KO i eksplantów serc pobranych od pacjentów z diagnozą HCM i HCM; te ostatnie będą prowadzone we współpracy ze State Research Institute Centre for Innovative Medicine w Wilnie. W celu zbadania, czy obserwowane zmiany w sercach myszy postępują z wiekiem, badania będą prowadzone z wykorzystaniem myszy w różnym wieku, od embrionów (E14.5) po dorosłe, jednoroczne zwierzęta. Kontrolę będą stanowiły myszy heterozygotyczne z tego samego miotu. Badania będą prowadzone na poziomie molekularnym, komórkowym, tkankowym i całego zwierzęcia, z wykorzystaniem szerokiego wachlarza metod eksperymentalnych, w tym funkcjonalnych - echokardiografii.

W celu zweryfikowania naszej hipotezy roboczej zamierzamy zrealizować następujące cele badawcze:

Zadanie I. Ocena poziomu i lokalizacji MVI w eksplantach serc pacjentów HCM i DCM. Badania te powinny dostarczyć dodatkowego dowodu na powiązanie MVI z CM.

Zadanie II. Analiza potencjału regeneracyjnego komórek mezenchymalnych/zrębu (H-MSCS) izolowanych z miokardium serc myszy MVI-KO. Ponieważ badania z ostatnich lat wykazały, że część komórek H-MSC zachowuje zdolność do proliferacji i różnicowania, zamierzamy zbadać, czy (i w jaki sposób) MVI bierze udział w regulacji ich potencjału do różnicowania/regeneracji. Ma to szczególne znaczenie w kontekście badań wskazujących na przydatność H-MSCs w naprawie uszkodzonych serc, co otwiera nowe możliwości terapeutyczne.

Zadanie III. Analizy morfometryczne i funkcjonalne serc myszy MVI-KO. Określimy rozmiary miokardium i miocytów, a także ich ułożenie w komorach serc i przegrody. Ponadto, przeprowadzimy badania funkcjonalne z wykorzystaniem echokardiografii. Analizy te pozwolą na określenie czy zmiany w strukturze i funkcji serc postępują z wiekiem, a także czy mają one cechy DCM czy HCM.

Wyniki uzyskane w toku realizacji projektu dostarczą nowych informacji o roli MVI w mięśniu sercowym oraz o mechanizmach rozwoju CM. Niewykluczamy, że białko to może mieć charakter cytoprotekcyjny dla mięśnia sercowego, a w przyszłości zostać uznane za potencjalny cel terapeutyczny.