

Tytuł: **Rola autofagii w zapaleniu mięśnia sercowego w modelu mysim**

Kierownik projektu: **dr hab. Przemysław Błyszczuk**

Jednostka naukowa: **Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum**

Streszczenie popularnonaukowe

Zapalenie mięśnia sercowego charakteryzuje się napływem komórek zapalnych do śródserdza, które często spowodowane jest infekcjami wirusowymi lub bakteryjnymi oraz zakażeniami niektórymi pasożytami. Część pacjentów z zapaleniem mięśnia sercowego rozwija niewydolność lewo- lub obukomorową spowodowaną pozapalnym zwłóknieniem śródmiąższowym i okołonacyniowym. Mechanizmy patofizjologiczne będące odpowiedzialne za postęp choroby nie są do końca poznane, a obecne metody leczenia są ograniczone. Pomimo iż, przyczyną zapalenia mięśnia sercowego są infekcje, to jednak odpowiedź autoimmunologiczna przeciwko antygenom mięśnia sercowego odgrywa kluczową rolę w rozwoju choroby. Badania na modelach zwierzęcych wsparte obserwacjami klinicznymi pokazują, że autoreaktywne limfocyty T CD4⁺ rozpoznające antygeny specyficzne dla mięśnia sercowego są odpowiedzialne za występowanie stanu zapalnego. W rozwiniętym stanie zapalnym to jednak przede wszystkim komórki mieloidalne, a nie limfocyty, stanowią główną frakcję komórek naciekowych.

Modele zwierzęce stanowią cenne źródło wiedzy o patofizjologii różnych chorób. Nasze wyniki z modelu mysiego zapalenia mięśnia sercowego (ang. experimental autoimmune myocarditis - EAM) jednoznacznie pokazują aktywację procesu autofagii zwłaszcza w komórkach zapalnych w trakcie ostrej fazy zapalnej. Autofagia, czyli „samozjadanie”, jest to naturalny proces degradacji komponentów komórkowych (od białek po organelle) w lizosomach. W dorosłym organizmie proces autofagii zachodzi w komórkach zazwyczaj w odpowiedzi na działanie czynników indukujących takich jak niedobór czynników odżywczych, a także stan zapalny. Jak dotąd niewiele wiadomo na temat roli autofagii w modelu EAM, a pojedyncze dostępne doniesienia są spójne.

Biorąc pod uwagę wyniki z innych modeli zapalnych i nasze obserwacje, wydaje się, że proces autofagii odgrywa istotną rolę w patofizjologii zapalenia mięśnia sercowego. W celu zrozumienia udziału autofagii na rozwój choroby, zaproponowaliśmy wieloaspektowe badania z wykorzystaniem mysiego modelu EAM. W naszych badaniach chcemy 1) zidentyfikować populacje komórkowe, w których następuje aktywacja procesu autofagii w odpowiedzi na ostry stan zapalny w mięśniu sercowym, 2) określić wpływ dostępnych farmakologicznych modulatorów autofagii na rozwój choroby, 3) zbadać wpływ zablokowania autofagii na poziomie genowym w linii komórek mieloidalnej i 4) określić wpływ autofagii na adhezję komórek mieloidalnych do komórek śródbłonna mięśnia sercowego.

Stawiamy hipotezę, że zablokowanie autofagii na wczesnym etapie może skutecznie ograniczyć ekspansję indukujących chorobę autoreaktywnych limfocytów komórek T CD4⁺, a przez to także indukcję zapalenia. Z drugiej strony, w rozwiniętym stanie zapalnym, autofagia może ograniczać produkcję czynników prozapalnych i profibrotycznych przez komórki zapalne i w ten sposób chronić przed postępem choroby i rozwojem niewydolności mięśnia sercowego.

Zrozumienie roli autofagii w zapaleniu mięśnia sercowego może mieć ważne implikacje kliniczne. Inhibitory autofagii, chlorochinina i hydroksychlorochinina, są dobrze tolerowanymi lekami zatwierdzonymi przez FDA i są od wielu lat stosowane w leczeniu malarii czy chorób reumatycznych. Podobnie, pro-autofagiczny środek resweratrol jest szeroko stosowany jako suplement diety. Oznacza to potencjalnie bardzo szybką ścieżkę wdrożenia strategii leczniczych opartych na regulacji procesów autofagii. Projekt ten nie ogranicza się jedynie do badań farmakologicznych. Badania nad działaniem ogólnie dostępnych farmakologicznych modulatorów autofagii zostaną uzupełnione badaniami z wykorzystaniem specjalistycznych narzędzi genetycznych oraz najnowocześniejszych technologii. Uważamy, że stosując taką wielokierunkową strategię badawczą, będziemy w stanie znacząco przyczynić się do poznania roli autofagii w chorobach zapalnych mięśnia sercowego. Wyrażamy nadzieję, iż proponowane badania pozwolą na osiągnięcie znaczącego postępu w poznaniu mechanizmów rządzących stanem zapalnym w obrębie mięśnia sercowego oraz przyczynią się do rozwoju nowych terapii skierowanych do pacjentów z zapalnymi schorzeniami kardiologicznymi.