

STRESZCZENIE

Niewydolność mięśnia sercowego (NS) prowadzi do zaburzeń przepływu krwi, a następnie ogólnoustrojowych, wielonarządowych dysfunkcji m.in. nerek oraz płuc. W szczególności NS prowadzi do dysfunkcji wątroby, jednak mechanizmy zaburzeń sercowo-wątrobowych nie zostały dotychczas dobrze opisane. Celem niniejszej pracy doktorskiej była kompleksowa ocena fenotypu komórek śródbłonna zatok wątroby, LSEC (ang. **L**iver **S**inusoidal **E**ndothelial **C**ells) w przebiegu przewlekłej NS oraz zbadanie wpływu klasycznej farmakoterapii NS, opartej o powszechnie stosowany inhibitor konwertazy angiotensyny, ACE-I (ang. **A**ngiotensin **C**onverting **E**nzyme **I**nhibitor) – perindopril, na funkcję komórek LSEC.

Funkcja wątroby i fenotyp komórek LSEC były oceniane z wykorzystaniem zwierzęcego modelu przewlekłej NS (myszy Tgaq*44 ze specyficzną dla kardiomiocytów nadekspresją białka Gaq*) uwzględniając wczesny (4-6 miesiąc życia), przejściowy (8-10 miesiąc życia) i późny (≥ 12 miesiąc życia) etap progresji niewydolności.

Wzrost objętości końcowo-skurczowej i końcowo-rozkurczowej, razem z istotnie obniżoną frakcją wyrzutową serca, potwierdziły postępującą prawokomorową NS obserwowaną od 4 miesiąca życia u myszy Tgaq*44. Dysfunkcji prawej komory serca towarzyszyły zmiany w przepływie krwi w żyłę wątrobowej. Hepatopatia zastoinowa wywołana prawokomorową NS skutkowała istotnie podniesionym poziomem gamma-glutamylu-transferazy, bilirubiny całkowitej w osoczu krwi, a także hipalbuminemią u 12-miesięcznych myszy Tgaq*44.

Komórki LSEC izolowane od myszy Tgaq*44 miały istotnie mniej fenestracji i wyróżniały się obniżoną ekspresją białek związanych z regulacją polimeryzacji aktyny i przebudową cytoszkieletu komórki. Progresja NS wpłynęła na profil biosyntetyzowanych eikozanoidów przez komórki LSEC; wzrost 8,9-DHET i 11,12-DHET na wczesnym etapie NS oraz spadek produkcji 6-keto-PGF_{1 α} , TXB₂, PGE₂ i PGF_{2 α} na późnym etapie NS. Pomimo upośledzenia funkcji barierowej, zdolność do endocytozy jak i bioenergetyka komórek LSEC były zachowane podczas rozwoju NS. Analiza histologiczna tkanki wątroby myszy Tgaq*44 nie wykazała obecności stłuszczenia lub zwłóknienia wątroby, jednak stwierdzono znaczne poszerzenie zatok wątroby. Mikroskopia elektronowa potwierdziła zapadnięcie przestrzeni Dissego oraz redukcję i uciśnięcie mikrokosmków hepatocytów. Defenestracji komórek LSEC, już od wczesnego etapu NS, współtowarzyszyła znaczna po-posiłkowa hipertroglipidemia i wzrost stężenia β -hydroksymaślanu w osoczu myszy Tgaq*44, a analiza proteomu

hepatocytów pozwoliła zidentyfikować odmienną ekspresję białek zaangażowanych w metabolizm lipidów.

Farmakoterapia NS oparta o inhibitor ACE, perindopril (2 mg/kg m.c.), istotnie poprawiła czynność serca (obniżenie frakcji wyrzutowej, zwiększenie objętości końcowo-skurczowej obu komór) u myszy Tgαq*44, jednak obserwowana równocześnie poprawa perfuzji wątroby, spadek stężenia bilirubiny całkowitej i gamma-glutamyl-transferazy w osoczu pozostały bez wpływu na liczbę fenestracji komórek LSEC.

Podsumowując, w wyniku rozwoju prawokomorowej NS i współtowarzyszącej hepatopatii zastoinowej u myszy Tgαq*44 zaobserwowano wczesną dysfunkcję komórek LSEC obejmującą defenestrację, zmianę profilu biosyntezy eikozanoidów, a także zmiany ekspresji białek wskazujących na reorganizację i przebudowę cytoszkieletu. Dysfunkcja komórek LSEC pojawiła się już na wczesnym etapie rozwoju przewlekłej NS, poprzedzając wszelkie systemowe zmiany, w tym objawy hepatopatii zastoinowej, potencjalnie przyczyniając się do zmian w metabolizmie lipoprotein i dysfunkcji wątroby w NS. Spadek liczby fenestracji komórek LSEC w wyniku progresji NS był efektem niezależnym od aktywności ACE.

Dysfunkcja komórek LSEC i ich defenestracja stanowią wczesny objaw występujący w patofizjologii przewlekłej NS. Przywrócenie prawidłowego fenotypu komórek LSEC może mieć więc korzystny wpływ na patofizjologię interakcji pomiędzy wątrobą, a sercem w przebiegu NS. Przedstawione wyniki pracy doktorskiej wskazują komórki LSEC jako nieznany element przewlekłej NS co czyni je nowym, interesującym celem terapeutycznym.