

Streszczenie w języku polskim

Wprowadzenie:

Choroby układu sercowo-naczyniowego pozostają jedną z głównych przyczyn zgonów w skali globalnej. Do klasycznych i potencjalnie modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego należą nikotynizm, otyłość, niska aktywność fizyczna, zaburzenia lipidowe i nadciśnienie tętnicze. Coraz większą wagę przykładają się jednak również do nieklasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, takiego jak tkanka tłuszczowa otaczająca narządy wewnętrzne.

Tkanka tłuszczowa otaczająca mięsień sercowy jest podtypem tłuszczu trzewnego, którego ilość koreluje z nasileniem otyłości brzusznej i jest niezależnie związana z ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Podobnie jak otyłość brzuszna, okołosercowa tkanka tłuszczowa stanowi jeden z czynników ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych o podłożu miażdżycowym.

Klasyfikacja tkanki tłuszczowej otaczającej serce różni się między publikacjami. Z punktu widzenia niniejszej pracy, najważniejsze znaczenie ma tkanka tłuszczowa nasierdziowa (ang. *epicardial adipose tissue*, EAT) i okołowieńcowa (ang. *pericoronary adipose tissue*, PCAT). EAT leży pomiędzy trzewną blaszką osierdzia a mięśniem sercowym, natomiast jako PCAT definiuje się tłuszcz otaczający naczynia wieńcowe, niezależnie od jego lokalizacji, uznając go za część tłuszczu epikardialnego.

Tkanka tłuszczowa otaczająca serce jest bardzo aktywna metabolicznie, wydziela w bezpośrednim otoczeniu mięśnia sercowego liczne cytokiny i chemokiny. W warunkach zdrowia, EAT i PCAT odgrywają rolę ochronną, biorąc m.in. udział w procesach metabolicznych, energetycznych i przeciwzapalnych. W warunkach patofizjologicznych, np. u pacjentów z cukrzycą czy zespołem metabolicznym, właściwości ochronne zanikają, a dominować zaczynają procesy promujące stan zapalny i rozwój chorób układu krążenia, w tym choroby wieńcowej. Wydaje się, że nasierdziowa tkanka tłuszczowa może w przyszłości być interesującym celem dla nowych terapii.

Cel pracy:

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej była (i) identyfikacja zależności pomiędzy ekstremalnie intensywnym wysiłkiem fizycznym a ilością i aktywnością zapalną EAT (ii) identyfikacja potencjalnych mechanizmów patofizjologicznych na poziomie ekspresji genów, mogących stanowić punkt uchwytu dla terapii celowanych w przyszłości, (iii) podsumowanie

dotychczasowych danych na temat roli nasierdziowej tkanki tłuszczowej w patofizjologii chorób sercowo-naczyniowych.

Wyniki:

W pierwszej z prezentowanych prac oceniano wpływ ekstremalnie intensywnego wysiłku fizycznego na ilość EAT oraz jej korelację z czynnikami ryzyka choroby wieńcowej. Do badania włączono 30 zdrowych ultramaratończyków amatorów i 9 ochotników prowadzących siedzący tryb życia. Pole powierzchni EAT oceniano przy użyciu rezonansu magnetycznego w 4 lokalizacjach: dookoła 3 głównych tętnic wieńcowych (gałąź przednia zstępująca, gałąź okalająca, prawa tętnica wieńcowa) oraz na powierzchni prawej komory. Dodatkowo oceniano skład ciała, lipidogram, osoczowe stężenie interleukiny 6 oraz grubość kompleksu intima-media w tętnicach szyjnych uczestników badania. Ilość EAT w grupie ultramaratończyków była istotnie mniejsza we wszystkich badanych lokalizacjach, w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0.001$). Zgodnie z oczekiwaniami, ultramaratończycy mieli mniejszy odsetek tłuszczu trzewnego oraz lepszy profil lipidowy niż grupa kontrolna ($p < 0.001$). Nie zaobserwowano natomiast różnic w grubości kompleksu intima-media. Nie było także istotnej statystycznie różnicy w stężeniu interleukiny 6 pomiędzy grupami, jednak w grupie biegaczy częstość występowania patologicznie wysokiego stężenia interleukiny 6 (jako punkt odcięcia przyjęto stężenie > 1 pg/ml) była 3-krotnie niższa niż w grupie kontrolnej (17% vs. 56%, $p < 0.05$). Dodatkowo, w grupie ultramaratończyków uzyskano dodatnią korelację pomiędzy polem powierzchni tkanki tłuszczowej otaczającej gałąź przednią zstępującą, gałąź okalającą oraz prawą komorę a odsetkiem całkowitego tłuszczu trzewnego oraz pomiędzy ilością tłuszczu wokół gałęzi okalającej a stężeniem frakcji LDL i nie-HDL cholesterolu ($p < 0.05$).

W kolejnej pracy porównano ekspresję genów w PCAT u pacjentów z zaawansowaną chorobą wieńcową i w grupie kontrolnej. Próbkę PCAT uzyskano w czasie operacji pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) ($n = 21$, grupa badana) lub kardiochirurgicznej operacji niewieńcowej u chorych z wcześniej wykluczoną chorobą wieńcową ($n = 19$, grupa kontrolna). Spośród 67 528 transkryptów, 1348 zostało zidentyfikowanych jako tzw. geny o zróżnicowanej ekspresji (ang. *differentially expressed genes*, DEGs). Spośród nich, 416 (30,9%) wykazywało nadekspresję, a 932 (69,1%) zaklasyfikowano do grupy o zmniejszonej ekspresji w porównaniu z grupą kontrolną. Wśród genów wykazujących zwiększoną ekspresję znalazły się m. in. te kodujące molekuly o działaniu prozapalnym i proaterogennym, takie jak chemokiny CXCL8, CXCL2, interleukina 6, selektyna E, receptor dla lipoprotein o niskiej gęstości, metaloproteinazy z grupy ADAMTS. Wśród genów o zmniejszonej ekspresji

zidentyfikowano m.in. geny kodujące białka sygnałowe, enzymy, mikroRNA czy różne typy kolagenu.

Dodatkowo wyróżniono grupę tzw. „upstream regulators” związanych z genami o zróżnicowanej ekspresji. Termin ten odnosi się do dowolnej molekuly, która może wpływać na ekspresję, transkrypcję czy fosforylację innej cząsteczki. W tej niejednorodnej grupie uwagę zwracają m.in. geny kodujące płytkopochodny czynnik wzrostu, białko grupy 2 o wysokiej mobilności (ang. *high mobility group box 2*, HMGB2) czy ESCIT (ang. *evolutionarily conserved signaling intermediate in toll pathway*), które literatura wskazuje jako potencjalne cząsteczki prozapalne i promiażdżycowe. Co więcej, użyte oprogramowanie Ingenuity Pathway Analysis (IPA) powiązało geny o zróżnicowanej ekspresji w całe sieci powiązań i zależności, tzw. ścieżki kanoniczne i sieci. Wśród aktywowanych szlaków znalazła się m.in. „ścieżka układu krzepnięcia” zawierająca molekuly znane ze swojego promiażdżycowego i prozapalnego charakteru (inhibitor szlaku czynnika tkankowego, aktywator plazminogenu, receptor dla urokinazy, trombomodulina).

Trzecią pracą jest artykuł poglądowy poświęcony podsumowaniu aktualnego stanu wiedzy na temat udziału EAT w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym choroby wieńcowej, niewydolności serca i migotania przedsionków. Zwrócono także uwagę na możliwy związek pomiędzy EAT a przebiegiem COVID-19. Na koniec zaprezentowano EAT jako potencjalny cel terapeutyczny w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego w przyszłości.

Wnioski:

W pierwszym badaniu wykazano, że ekstremalnie intensywny trening fizyczny może obniżać ryzyko sercowo-naczyniowe poprzez redukcję ilości i prozapalnej aktywności nasierdziejowej tkanki tłuszczowej, jednak potrzebne są dalsza badania potwierdzające zależności zidentyfikowane w niniejszej pracy doktorskiej.

Drugie badanie było jednym z pierwszych, w którym wykazano zmienioną ekspresję nie tylko pojedynczych genów, ale całych sieci i ścieżek z nich stworzonych w okołowieńcowej tkance tłuszczowej, co dostarcza kolejnych dowodów na to, że badana tkanka jest aktywnym źródłem promiażdżycowych molekuł mogących przyspieszać rozwój choroby wieńcowej.

Trzecia praca wskazuje ogromne zainteresowanie tematem EAT w ostatnich latach, sugerując jej potencjał jako nowego celu terapeutycznego w prewencji i leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego

Podsumowując, cykl prezentowanych prac demonstruje, że okołosercowa tkanka tłuszczowa jest jednym z najważniejszych elementów biorących udział w patogenezie chorób

układu sercowo-naczyniowego, jednak kolejne badania na poziomie molekularnym są kluczowe, aby zidentyfikować konkretne geny i kodowane przez nie białka, których modulacja mogłaby zmienić niekorzystny fenotyp EAT u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi. Negatywny wpływ EAT na układ krążenia może być ograniczony już teraz poprzez interwencje nefarmakologiczne, a dzięki dalszemu rozwojowi badań na poziomie ekspresji genów, istnieje szansa identyfikacji nowych celów terapeutycznych w obrębie EAT.