

# Sercowe problemy



## PAWEŁ DOBRZYŃ

Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego,  
Warszawa

Polska Akademia Nauk

p.dobryn@nencki.gov.pl

Dr Paweł Dobrzyń interesuje się terapią niewydolności mięśnia sercowego związanej z otyłością, jest laureatem Programu LIDER Narodowego Centrum Badań i Rozwoju

**Terapie obecnie stosowane w niewydolności serca nie są skierowane na wewnątrzkomórkowe szlaki regulacyjne metabolizmu kardiomiocytów, tymczasem badania pokazują, że byłaby to skuteczna metoda leczenia**

Niewydolność serca to stan, w którym mięsień sercowy nie może zapewnić odpowiedniego przepływu krwi przez wszystkie tkanki i narządy. Powodem tego jest ograniczenie skurczowej i rozkurczowej funkcji serca, do którego prowadzi

w konsekwencji każde wieloletnie schorzenie kardiologiczne: zawał serca, choroba wieńcowa, wady zastawkowe, nadciśnienie, jak również inne schorzenia układowe, np. zapalenia wirusowe. Od niedawna do głównych czynników ryzyka niewydolności mięśnia sercowego zalicza się także otyłość.

Obecnie stosowane metody leczenia niewydolności mięśnia sercowego ograniczają się głównie do zaleceń modyfikacji stylu życia i wyeliminowania czynników sprzyjających powstawaniu i postępowi choroby. Leczenie farmakologiczne polega na podawaniu odpowiednio dobranych leków, które zwalniają pracę serca, stabilizują ciśnienie, zmniejszają obciążenie serca, oraz leków stosowanych w leczeniu chorób współtowarzyszących niewydolności serca, a często będących jej przyczyną. W niektórych zaawansowanych postaciach choroby, u pacjentów, u których metody farmakologiczne nie przyniosły pożądanego efektu, przeprowadza się zabiegi z zakresu kardiologii, np. angioplastykę tętnic wieńcowych, terapię resynchronizującą, wszczepianie na stałe kardiowerterów-defibrylatorów, zabiegi na tętnicach wieńcowych (tzw. by-passy), korekcję wad zastawkowych serca, zabiegi korygujące kształt i wielkość lewej komory



**Niewydolność serca to stan, w którym mięsień sercowy nie może zapewnić odpowiedniego przepływu krwi przez wszystkie tkanki i narządy. Do głównych czynników ryzyka niewydolności mięśnia sercowego zalicza się między innymi otyłość**





www.ssc.hu

**Okazuje się, że nawet przy niezdrowej diecie wysokotłuszczowej i wysokowęglowodanowej, myszy, które nie mają genu SCD1 (kodującego jeden z głównych enzymów w biosyntezie jednonienasyconych kwasów tłuszczowych), nie akumulują tłuszczu**

serca oraz w stadium nieuleczalnej krańcowej niewydolności serca – zabiegi transplantacji serca. Co ciekawe, żadna z dziś stosowanych metod terapeutycznych nie jest skierowana na wewnątrzkomórkowe szlaki regulujące metabolizm kardiomiocytów, a wiele badań wskazuje, że właśnie zaburzenia w metabolizmie substratów energetycznych są jedną z głównych przyczyn występowania zaburzeń funkcji skurczowej mięśnia sercowego.

### Choroby serca i otyłość

Dysfunkcję lewej komory serca towarzyszącą otyłości tradycyjnie wiąże się z nadciśnieniem tętniczym oraz miażdżycą naczyń krwionośnych prowadzącą do choroby niedokrwiennej serca, będących efektem m.in. podwyższonej zawartości cholesterolu i triacylogliceroli w osoczu. Tymczasem badania ostatnich lat wykazują, że jedną z przyczyn występowania kardiomiopatii związanej z otyłością są także zaburzenia w regulacji wewnątrzkomórkowego metabolizmu lipidów prowadzące do stłuszczenia serca. Nadmierna akumulacja kwasów tłuszczowych w kardiomiocytach prowadzi do apoptozy tych komórek oraz zmniejszenia ich wrażliwości na insulinę i prawdopodobnie jest bezpośrednią przyczyną kardiomiopatii towarzyszącej otyłości, określanej jako lipotoksyczna (lub stłuszczeniowa) choroba serca. Coraz więcej badań potwierdza negatywny wpływ nadmiernej akumulacji

lipidów na funkcję skurczową kardiomiocytów. Badania EKG przeprowadzone u otyłych szczurów ZDF (Zucker Diabetic Fatty rats) oraz otyłych myszy ob/ob (mają defekt w genie OB i nie wytwarzają leptyny) wykazały istotną redukcję kurczliwości lewej komory serca będącą następstwem apoptozy kardiomiocytów wywołanej zaburzoną gospodarką lipidową. Głównym szlakiem prowadzącym do dysfunkcji kardiomiocytów towarzyszących lipotoksycznej chorobie serca jest nadmierna akumulacja ceramidów. Ceramidy aktywują apoptozę poprzez indukcję czynnika transkrypcyjnego NFκB (Nuclear Factor-kappa B) i zwiększenie ekspresji indukowanej syntazy tlenu azotu, czego efektem jest zwiększona synteza tlenu azotu. Tlenek azotu jest substratem do syntezy aktywnych oksydantów, takich jak nadtlenoazotyn, który w sposób bezpośredni inicjuje apoptozę. Innym czynnikiem, który bierze udział w aktywacji apoptozy, są toksyczne produkty peroksydacji lipidów.

### Toksyczne działanie lipidów

Opisany wyżej mechanizm lipoapoptozy zaobserwowano w kardiomiocytach szczurów ZDF oraz u transgenicznych myszy, u których lipotoksyczną chorobę serca wywołano poprzez zwiększenie ekspresji syntazy długołańcuchowych acylo-CoA oraz białka transportującego kwasy tłuszczowe w kardiomiocytach. Kolejne badania wykazały, że nadmier-



na akumulacja lipidów może aktywować apoptozę także poprzez bezpośrednie zahamowanie mitochondrialnego łańcucha oddechowego i zahamowanie aktywności kinazy Akt. Inhibicja kinazy Akt przez ceramid jest także jednym z mechanizmów łączących nadmierną akumulację lipidów z zahamowaniem insulिनowego szlaku transmisji sygnałów. Co ciekawe, zahamowanie syntezy ceramidu oraz peroksydacji lipidów całkowicie zahamowało proces apoptozy kardiomiocytów i przywróciło prawidłową funkcję skurczową mięśnia sercowego szczurów ZDF. Ten sam efekt stwierdzono po podaniu troglitazonu, leku zmniejszającego wewnątrzkomórkową akumulację lipidów i zwiększającego wrażliwość na insulinę. Coraz więcej danych wskazuje na to, że stłuszczenie kardiomiocytów i toksyczne działanie lipidów może być podstawą patogenezy niewydolności mięśnia sercowego u ludzi. Najnowsze badania wykonane przy użyciu spektroskopu z rezonansem magnetycznym potwierdziły istnienie istotnej korelacji między akumulacją lipidów w mięśniu sercowym i dysfunkcją lewej komory u ludzi otyłych.

### Niezależnie od diety

Desaturaza stearoilo-CoA (SCD) jest jednym z głównych enzymów w biosyntezie jednonienasyconych kwasów tłuszczowych. Enzym ten katalizuje wprowadzenie podwójnego wiązania pomiędzy 9. a 10. atomem węgla kwasu palmitynowego lub stearynowego, co prowadzi odpowiednio do powstania kwasu palmitooleinowego oraz oleinowego. Badania przeprowadzone na myszach z nokautem tego genu (SCD1<sup>-/-</sup>) ujawniły, że zwierzęta te nie akumulują tłuszczu niezależnie od rodzaju stosowanej diety (łącznie z wysokotłuszczową i wysokowęglowodanową), mimo że konsumują średnio o 25% więcej pokarmu niż myszy SCD1<sup>+/+</sup>. Myszy te są również odporne na otyłość wywołaną brakiem leptyny. Dalsze badania przeprowadzone przez nas w Instytucie Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN wykazały, że SCD odgrywa także bardzo istotną rolę w regulacji metabolizmu mięśnia sercowego. W sercu eksprimowane są 2 izoformy genu SCD (SCD1 i SCD4), przy czym SCD4 jest izoformą specyficzną tylko dla tego organu. Wykonane badania wykazały, że globalny nokaut genu (czyli wprowadzenie mutacji, która całkowicie wycisza gen) SCD1 prowadzi do zwiększenia użycia glukozy jako substratu energetycznego z jednoczesnym obniżeniem tempa wykorzystania kwasów tłuszczowych w mięśniu sercowym. Badanie EKG wykazało, że zmiana ta nie wywołuje zaburzeń pracy serca. Kolejne eksperymenty wykazały, że wprowadzenie globalnego nokautu genu SCD1 u otyłych myszy ob/ob prowadzi do istotnego obniżenia akumulacji lipidów w sercu, spadku poziomu apoptozy kardiomiocytów oraz istotnej poprawy funkcji rozkurczowej i skurczowej lewej komory. Zmianom tym towarzyszyło obniżenie dokomórkowego transportu kwasów tłuszczowych, zahamowanie ekspresji genów odpowiedzialnych za syntezę lipidów oraz obniżenie ekspresji genów związanych z utlenianiem lipidów.

Obniżenie zawartości wewnątrzkomórkowych kwasów tłuszczowych razem z towarzyszącym temu obniżeniem ekspresji genów oksydacyjnych prowadzi do obniżenia tempa utleniania kwasów tłuszczowych, co samo w sobie może mieć już pozytywny wpływ na funkcjonowanie serca. Jednak nokaut genu SCD1 prowadzi także do zahamowania ekspresji genu palmitylotransferazy serynowej, enzymu regulującego syntezę *de novo* oraz akumulację ceramidów. Obniżenie zawartości ceramidów prowadzi do obniżenia apoptozy kardiomiocytów poprzez podwyższenie ekspresji czynnika antyapoptycznego Bcl2 oraz zahamowania aktywności syntazy tlenu azotu.

### Terapią w wewnątrzkomórkowe szlaki

Wydaje się, że obniżenie akumulacji wewnątrzkomórkowych lipidów i zahamowanie apoptozy kardiomiocytów jest głównym mechanizmem prowadzącym do poprawy czynności skurczowej i rozkurczowej lewej komory związanym z nokautem genu SCD1. Wyniki te pokazały, że terapia celowana na wewnątrzkomórkowe szlaki regulujące metabolizm lipidów w kardiomiocytach prowadzi do przywrócenia ich prawidłowej funkcji skurczowej i mogłaby być z powodzeniem stosowana w leczeniu zaburzeń pracy serca towarzyszących otyłości. ■

#### Chcesz wiedzieć więcej?

- Lopaschuk G.D., Ussher J.R., Folmes C.D., Jaswal J.S., Stanley W.C. (2010). Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiological Reviews*, 90, 207-258.
- Dobrzyn P., Dobrzyn A., Miyazaki M., Ntambi J.M. (2010). Loss of stearoyl-CoA desaturase 1 rescues cardiac function in obese leptin-deficient mice. *The Journal of Lipid Research*, 51, 2202-2210.
- Szczepaniak L.S., Victor R.G., Orci L., Unger R.H. (2007). Forgotten but not gone: the rediscovery of fatty heart, the most common unrecognized disease in America. *Circulation Research*, 101, 759-767.



Badania EKG przeprowadzone u otyłych szczurów i otyłych myszy wykazały zmniejszoną kurczliwość lewej komory serca, będącą następstwem apoptozy kardiomiocytów wywołanej zaburzoną gospodarką lipidową