

STRESZCZENIE

Zawał mięśnia sercowego jest jedną z najczęstszych przyczyn śmiertelności ludzi na świecie. Podczas zamknięcia światła tętnicy wieńcowej kardiomiocyty umierają i są zastępowane tkanką włóknistą, która nie wykazuje funkcji kurczliwych. Tak więc, istnieje niewątpliwa potrzeba regeneracji pozawałowego serca, na przykład za pomocą komórek macierzystych.

Nadzieje na skuteczne leczenie uszkodzonego miokardium oferują nowe terapie komórkowe, w których są wykorzystywane różne rodzaje komórek macierzystych, np. komórki macierzyste mięśni szkieletowych, znane również jako mioblasty. Ten typ komórek ma wiele zalet, ale pomimo tego, istnieje poważny problem związany z ich zastosowaniem w terapii pro-regeneracyjnej wynikający z ich niewystarczającej synchronizacji elektrofizjologicznej z kardiomiocytami narządu biorczego. Przyczyną tego zjawiska jest brak ekspresji białka koneksyny 43 w zróżnicowanych miocytach odpowiedzialnego za wytwarzanie połączeń szczelinowych.

Głównym celem niniejszej dysertacji było opracowanie terapii komórkowej używając genetycznie modyfikowanych ludzkich komórek macierzystych (transfekcja sekwencją kodującą dla koneksyny 43), jako prewencji wobec występowania pobudzeń dodatkowych komorowych w niewydolnym sercu szczurów po zawale.

Uzyskane wyniki wskazują, że genetycznie modyfikowane mioblasty transfekowane plazmidem pCiNeo-CX43 (zawierającym gen kodującym koneksynę 43) objawiły istotnie podwyższoną ekspresję na poziomie genu i białka. Co więcej, wykazano, że interwencje z użyciem modyfikowanych genetycznie ludzkich mioblastów zmniejszyły występowanie zjawisk spontanicznych i indukowanych komorowych zaburzeń rytmu serca w porównaniu z interwencją mioblastami natywnymi u szczurów po zawale.

Analiza ekspresji genów i ich odpowiednich produktów białkowych tworzących elementy strukturalne kanałów jonowych wykazała, że mioblasty z nadekspresją koneksyny 43 wykazują charakter antyarytmiczny, wpływając pozytywnie na długość trwania potencjałów czynnościowych w mięśniu sercowym (jony wapnia). Ekspresja białek dla Ncx1 i Cacna1c była statystycznie istotnie zmniejszona w grupie MI+MbCX43 w porównaniu z interwencją w grupie MI+MbWT, co świadczy o efekcie antyarytmicznym zastosowanych komórek

(MbCX43). Ponadto, zaobserwowano statystycznie istotny wzrost ekspresji białka Serca2a w porównaniu z interwencjami MI+MbWT i MI+0.9%NaCl wykonanymi w kontrolnych grupach szczurów. Może to być postrzegane jako dodatkowy dowód na terapeutyczny charakter zastosowanych komórek MbCX43, ponieważ wzrost ekspresji Serca2a może być biomarkerem potencjalnie zaświadcającym o skutecznym leczeniu niekorzystnej przebudowy mięśnia sercowego po zawale.

Dodatkowo, udokumentowano obecność ludzkich modyfikowanych genetycznie mioblastów na terenie mięśnia sercowego po zawale u szczurów z charakterystycznym równoległym uporządkowaniem w stosunku do kardiomiocytów, wskazując tym samym na występowanie funkcjonalnych koneksonów pomiędzy wprowadzonymi komórkami a miocytami narządu biorcy.