

Fyziologické aspekty projektu

Farmakologické aspekty projektu

Patofyziologické aspekty projektu

# Uzdraviť srdce

Objasňujeme patogenézu vybraných kardiovaskulárnych ochorení a skúmame nové látky na ich liečbu

Neuveriteľné sa stalo skutočnosťou, napriek nepriazni osudu. Intenzívna bolesť na hrudi bola preč, už necítila žiadne pálenie ani tlak v hrudi a dokonca aj dýchavičnosť ustúpila. Nevoľnosť sa stratila a tep sa postupne stával pravidelnejším. Po dlhom čase, ktorý sa zdal byť večnosťou, konečne nepocítovala žiadnu úzkosť a s každým nádychom sa

tešila z nového dúška životodarného vzduchu.

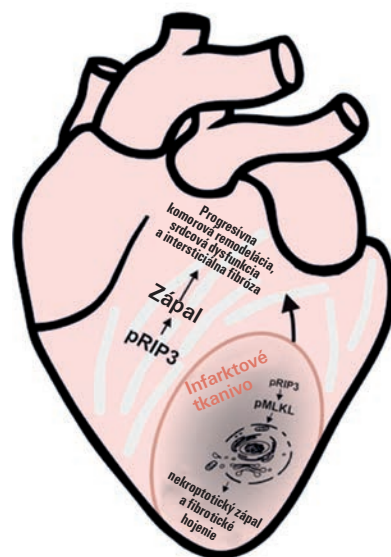
Ochorenia srdca sú známe stáročia. V súčasnosti predstavujú prvenstvo v rebríčkoch úmrtnosti a chorobnosti obyvateľov Slovenska, ale aj obyvateľov iných vyspelých štátov.

Základným procesom pri mnohých srdco-

*Autorka:*

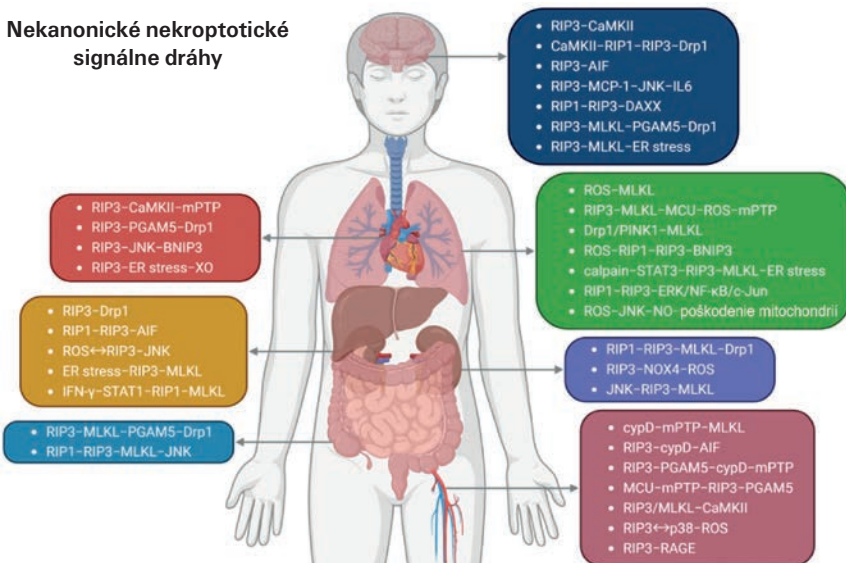
prof. PharmDr. Adriana Duriš Adameová, PhD., FIACS  
Katedra farmakológie a toxikológie  
Farmaceutická fakulta UK v Bratislave

## Postischemické zlyhávanie srdca



Navrhované nekroptotické dráhy vedúce k lokálnemu poškodeniu srdca a zápalu v dôsledku akútneho infarktu myokardu

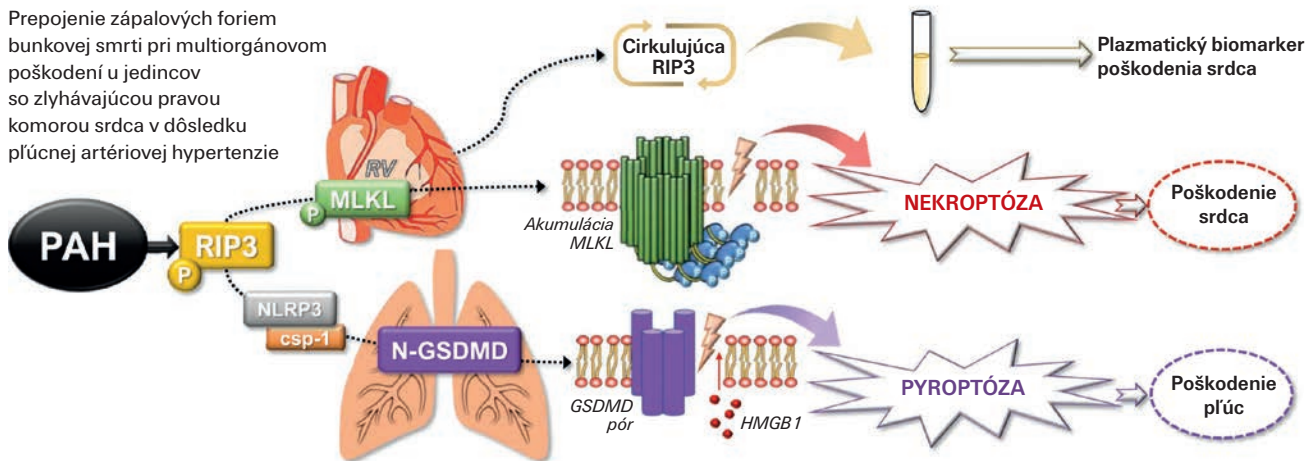
## Nekanonické nekroptotické signálne dráhy



Signálne dráhy asociované s nekroptózou pri rôznych poškodeníach orgánov

vých patologických stavoch je smrť funkčných buniek srdca, tzv. kardiomyocytov. Nedávne štúdie odhalili viaceré formy bunkovej smrti a ukázalo sa, že niektoré z nich sú dôvodom nepriaznivej remodelácie srdca a srdcového

Prepojenie zápalových foriem bunkovej smrti pri multiorgánovom poškodení u jedincov so zlyhávajúcou pravou komorou srdca v dôsledku pľúcnej artériovej hypertenzie



zlyhávania. Existuje šesť hlavných foriem regulovanej bunkovej smrti pozorovaných pri srdcových ochoreniach, a to apoptóza, nekroptóza, mitochondriami sprostredkovaná nekróza, pyroptóza, ferroptóza a autofagická bunková smrť. Vzhľadom na expanziu výskumu v oblasti bunkovej smrti myokardu a rastúcu potrebu pre presnosť a reprodukovateľnosť výsledkov je dôležité stanoviť smernice pre hodnotenie a presnú identifikáciu uvedených foriem bunkovej smrti.

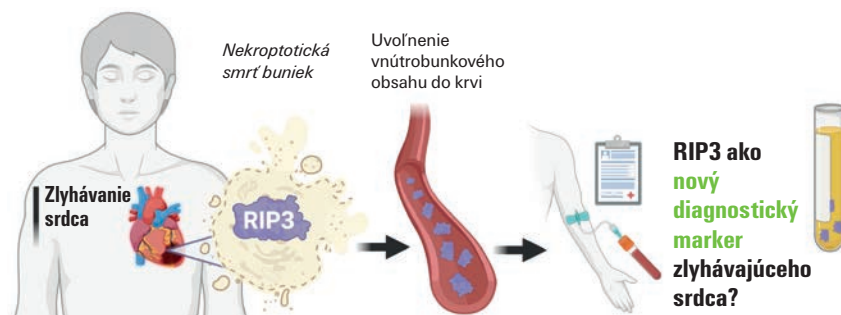
Na Farmaceutickej fakulte Univerzity Komenského v Bratislave riešime projekty zamerané na objasnenie patogenézy vybraných kardiovaskulárnych ochorení (infarkt myokardu, zlyhávajúce srdce, fibrilácia predsiene) a štúdium nových látok, ktoré by zmierili poškodenie srdca, prípadne zabránili progresii ochorení. Štúdie pokrývajú širokú oblasť farmakológie - farmakokinetiky, farmakodynamiky, molekulárnej biológie a medicínskej biochémie. Na výskumu pracuje prof. PharmDr. Adriana Duriš Adameová, PhD., FIACS, a členovia Laboratória experimentálnej kardiológie a farmakológie na Katedre farmakológie a toxikológie (dr. Csaba Horváth, doktorandi - Mgr. Jarabíková, Mgr. Marciníková). Venujeme sa mu už takmer 10 rokov. Za tento čas na túto problematiku ukončili doktorandské štúdium 4 doktorandi na FaF UK a ďalší doktorandi pôsobiaci na Slovenskej akadémii vied tiež participovali na tomto projekte. Spolupracujeme s klinickými pracoviskami (Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, Univerzitná nemocnica Bratislava), aj pracoviskami so základným výskumom (Slovenská akadémia vied - Centrum experimentálnej medicíny, Česká akadémia vied - Fyziologický ústav, The Hatter Cardiovascular Institute v Londýne, Faculty of Medicine, Semmelweis University v Budapešti, Institute of Cardiovascular Sciences, St. Boniface Hospital

Albrechtsen Research Centre, vo Winnipegu, Institute for Advanced Biosciences IAB INSERM v Paríži, a Bristol Heart Institute v Bristol). Štúdie nielen že majú prínos pre nové pohľady na patomechanizmy ochorení, a teda ako dané ochorenia vznikajú a progresujú, ale sa snažia identifikovať kľúčových hráčov týchto mechanizmov, tak aby boli farmakologicky ľahko ovplyvniteľné. Okrem toho identifikujeme niektoré molekuly, ktoré by mohli mať prognostický a diagnostický charakter.

Je známe, že diabetes mellitus spôsobuje rôzne poškodenia buniek, a tým podmieňuje dysfunkciu a remodeláciu srdca. Veľmi málo

kom poškodení srdca. Zistili sme, že tento proces poškodzovania buniek zohráva rozhodujúcu úlohu v patomechanizmoch akútneho infarktu myokardu ako aj následného srdcového zlyhávania. V súlade s tým sa zdokumentovalo, že modulácia kľúčových molekúl kanonickej signálnej dráhy nekroptózy, na ktorej sa podieľajú proteínkinázy interagujúce s receptormi (RIP1 a RIP3), ako aj pseudokináza podobná doméne zmiešanej línie kináz (MLKL), má kardioprotektívne účinky.

Používame klasické ale aj moderné, špeciálne metódy na zistenie bunkovej a orgánovej signalizácie. Jedná sa o prístupy na úrovni konkrétnych typov buniek, tkanivových zme-



Translačný prístup výskumu: s nekroptózou asociované uvoľnenie RIP3 do krvi ktoré môže slúžiť ako diagnostický marker srdcového poškodenia

sa však vie o patomechanizmoch súvisiacich so zápalom v dôsledku odumierania buniek podobného nekroze. Aj preto sme sa zamerali na skúmanie signálnych dráh nekroptózy a pyroptózy, o ktorých je známe, že spôsobujú prasknutie plazmatickej membrány s následnou podporou zápalu. Okrem toho v našom laboratóriu bola skúmaná úloha straty buniek v dôsledku nekroptózy a jej prepojenie s pyroptózou pri poškodení orgánov u jedincov s pľúcou artériovou hypertenziou. Rozsiahla výskumná práca bola vykonaná s cieľom presne definovať význam a podiel nekroptotickej bunkovej smrti pri ischemic-

kej smrti buniek (bunkové lyzáty) a izolovaných orgánov. Tiež používame plazmu, sérum a moč za účelom potenciálnej diagnostiky a prognostiky niektorých srdcových ochorení.

S čím počítame v našom výskume a s čím počítame v tejto oblasti všeobecne? Máme vieru v to, že študované látky by mohli po úspešnosti v toxikologických štúdiách byť posunuté až na úroveň klinických štúdií.

Každým dňom v laboratóriu posilňujeme nádej na zdravší život pre ľudstvo: pre ľudí s kardiálnymi ochoreniami, a čiastočne aj pre ľudí s rakovinou a zápalovými ochoreniami.