

Rozdział 6. Streszczenie w języku polskim

Nadciśnienie tętnicze jest najistotniejszym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka występowania chorób układu krążenia oraz główną przyczyną przedwczesnych zgonów na świecie. Bez wątplenia, w globalnym i powszechnym wymiarze należy do chorób cywilizacyjnych. Zrozumienie wieloczynnikowej etiologii nadciśnienia oraz mechanizmów interakcji wazoaktywnych mediatorów regulujących, jest ważne w ustaleniu odpowiedniego i skutecznego leczenia. Nadciśnienie tętnicze jest podstępą chorobą, przez długi czas może być niezdiagnozowane ze względu na utajony, bezobjawowy charakter, prowadząc do poważnych powikłań narządowych. Niestety, etiologia tego schorzenia jest na tyle złożona, że jej profilaktyka skupia się głównie na leczeniu objawowym, obniżaniu ciśnienia tętniczego oraz leczeniu powikłań. W 90% przypadków nadciśnienie ma charakter pierwotny, o nieznanym przyczynie, pozostałe przypadki są związane z innymi schorzeniami i dysfunkcjami organizmu, co nadaje mu wtórny charakter.

Jedne z najgroźniejszych powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego dotyczą serca. Stan przewlekle utrzymującego się wysokiego ciśnienia krwi prowadzi do zaburzeń perfuzji, niedokrwienia, a w konsekwencji kompensacyjnych zmian w budowie tego narządu. W wyniku przebudowy tkanki oraz remodelingu kardiomiocytów dochodzi do dysfunkcji skurczowej, zaburzeń rytmu serca, a w zaawansowanym stadium, jego niewydolności. Pociąga to za sobą dalsze konsekwencje w postaci dysfunkcji kolejnych narządów, poprzez niedostateczne utlenienie tkanek.

Wiele czynników oraz szlaków molekularnych zaangażowanych jest w procesy regulacji ciśnienia tętniczego krwi. Zaburzenia ich wzajemnych oddziaływań, równowagi czynników naczynioskurczowych i rozkurczowych, na korzyść tych pierwszych, biorą udział w patogenezie nadciśnienia.

Szlaki przekazywania sygnału między komórkami zaangażowane są we wszystkie procesy zachodzące w organizmie. Szlak Wnt/ β -katenina bierze udział w szerokim spektrum procesów zachodzących w organizmie. Obejmuje rodzinę białek, które odgrywają kluczową rolę w prawidłowym rozwoju i różnicowaniu komórek, w tym kardiomiocytów. Jednocześnie, zaburzenia sygnalizacji szlaku stwierdzone są w procesach remodelingu oraz włóknienia mięśnia sercowego, co przyczynia się do jego niewydolności.

Mając na uwadze wieloczynnikową etiologię nadciśnienia tętniczego oraz brak doniesień na temat roli szlaku Wnt/ β -katenina w tej jednostce chorobowej, w obecnym badaniu dokonano oceny immunohistochemicznej, morfometrycznej oraz ekspresji genów kodujących *Fzd8*, *Wnt1*, *GSK-3 β* oraz β -kateninę w sercach szczurów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym i wtórnym.

Badania przeprowadzono na sercach pobranych od 24 samców szczurzych: 7 szczurów z nadciśnieniem pierwotnym (SHR) oraz 5 kontrolnych zwierząt normotensyjnych (WKY), 7 szczurów z wywołanym nadciśnieniem wtórnym (DOCA-salt) oraz 5 kontrolnych, normotensyjnych szczurów po jednostronnej nefrektomii (UNX). Po utrwaleniu w zbuforowanej formalinie, materiał przeprowadzono do bloczków parafinowych w rutynowy sposób. W celu immunodetekcji *Fzd8*, *Wnt1*, *GSK-3 β* oraz β -kateniny, przeprowadzono reakcje z wykorzystaniem przeciwciał skierowanych przeciwko badanym białkom. Wyniki powyższych reakcji oceniano w mikroskopie sprzężonym z komputerem wyposażonym w program NIS-Elements Advanced Research firmy Nikon. Aby porównać profil ekspresji genów *FZD8*, *WNT1*, *GSK-3 β* oraz *CTNNB1* w sercach szczurów kontrolnych i nadciśnieniowych wykorzystano metodę real-time PCR. Genem referencyjnym był gen *GAPDH*.

Uzyskane dane poddano analizie statystycznej z wykorzystaniem pakietu statystycznego STATISTICA 13.3. Dla cech mierzalnych obliczono średnią arytmetyczną i błąd standardowy (SE). Przeprowadzono analizę statystyczną za pomocą jednoczynnikowego testu ANOVA. Do przeprowadzenia analizy post-hoc wykorzystano test Fishera. Za poziom istotności statystycznej przyjęto $p < 0,05$.

Obserwacja i analiza densymetryczna wykazały spadek intensywności reakcji immunohistochemicznej dla *Fzd8*, *Wnt1*, *GSK-3 β* oraz β -kateniny w sercach szczurów z nadciśnieniem pierwotnym (SHR) i wzrost tych parametrów w kardiomiocytach szczurów z nadciśnieniem wtórnym (DOCA-salt) w stosunku do normotensyjnych zwierząt kontrolnych WKY i UNX.

Podobnie, badania PCR wykazały spadek ekspresji genów *FZD8*, *WNT1*, *GSK-3 β* oraz *CTNNB1* w sercach zwierząt SHR w porównaniu do kontroli, szczególnie znamienne w przypadku *WNT1* i *CTNNB1*. Natomiast w przypadku szczurów DOCA-salt odnotowano wzrost ekspresji powyższych genów, istotny statystycznie w przypadku *WNT1* i *CTNNB1*, w porównaniu do szczurów normotensyjnych UNX.

Otrzymane wyniki badań ujawniły zmiany w immunoreaktywności i ekspresji genów kodujących *Fzd8*, *Wnt1*, *GSK-3 β* oraz β -kateninę w sercach szczurów

z nadciśnieniem pierwotnym i wtórnym. Spadek aktywności szlaku Wnt/ β -katenina w sercach szczurów z nadciśnieniem pierwotnym oraz wzrost jego aktywności w nadciśnieniu wtórnym wskazują na inny rodzaj zaangażowania tej ścieżki sygnałowej w zależności od etiologii nadciśnienia tętniczego. Wyniki przeprowadzonych badań mogą przyczynić się do lepszego poznania etiologii nadciśnienia oraz stanowić podstawę do dalszych badań tej jednostki chorobowej.

Małgorzata M. Rymaszewska