

Streszczenie

Miażdżycy to przewlekły procesem zapalny naczyń krwionośnych, będący główną przyczyną chorób sercowo-naczyniowych, w tym choroby niedokrwiennej serca. Do klasycznych czynników ryzyka rozwoju miażdżycy zalicza się: nadciśnienie, hipercholesterolemię, cukrzycę typu 2 oraz palenie tytoniu. Coraz częściej zwraca się uwagę na tzw. nieklasyczne czynniki ryzyka, takie jak przewlekły stan zapalny wywołany przez czynniki zakaźne. Zaburzają one metabolizm oraz aktywują układ immunologiczny. Jednym z takich czynników zakaźnych jest *Helicobacter pylori* – Gram ujemna pałeczka kolonizująca błonę śluzową żołądka. Co ciekawe, badania wskazują, że *H. pylori* występuje częściej u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca. Coraz większą rolę w patogenezie miażdżycy przypisuje się również stłuszczeniowej chorobie wątroby o podłożu metabolicznym (MAFLD), związanej z zaburzeniami lipidowymi i przewlekłym stanem zapalnym. MAFLD sprzyja rozwojowi miażdżycy poprzez nadprodukcję promiażdżycowych lipoprotein oraz uszkodzenie śródbłonna naczyniowego. Zakażenia przewodu pokarmowego, w tym infekcje wywołane przez *H. pylori*, mogą dodatkowo pogłębiać zaburzenia metaboliczne oraz dysbiozę jelitową, o jeszcze bardziej zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe.

W niniejszej rozprawie doktorskiej wykorzystano model *in vivo* kawy domowej w celu oceny wpływu zakażenia *Helicobacter pylori* oraz diety wysokotłuszczowej na rozwój zmian promiażdżycowych i zespołu metabolicznego. Wykazano, że zarówno dieta, jak i zakażenie *H. pylori* prowadzą do podwyższenia poziomu LDL, nasilonej peroksydacji lipidów, apoptozy komórek śródbłonna oraz odkładania oxLDL w ścianach naczyń krwionośnych. Najbardziej zaawansowane zmiany obserwowano u zwierząt jednocześnie zakażonych *H. pylori* i karmionych dietą wysokotłuszczową. Stwierdzono również istotny związek między obecnością zakażenia i wysokotłuszczowej diety, a nasileniem stłuszczenia wątroby u zwierząt, co potwierdza udział tych czynników w rozwoju MASLD i miażdżycy. Wyniki te mogą mieć potencjalne zastosowanie w identyfikacji wczesnych markerów rozwijających się zmian miażdżycowych.

Dodatkowo na modelu komórkowym *in vitro* z wykorzystaniem ludzkich monocytów potwierdzono udział składników bakteryjnych *H. pylori* oraz utlenionego sterolu w aktywacji inflamasyonu NLRP3, jak również w nasilaniu transformacji monocytów w komórki piankowate. Wykazano także istotną rolę samego inflamasyonu NLRP3 w procesie przekształcania makrofagów w komórki piankowate, co może stanowić istotną przesłankę do poszukiwania nowych strategii terapeutycznych w leczeniu miażdżycy.

W przedstawionych badaniach zaproponowano również możliwość zastosowania kolchicyny zamkniętej w polimerowych nanonośnikach jako potencjalnej terapii przeciwzapalnej w miażdżycy. Kolchicina w niskich dawkach (0,5mg/ dobę) od 2023 roku jest dopuszczona przez FDA do stosowania w profilaktyce incydentów sercowo naczyniowym u pacjentów z miażdżycą. Jednak w swojej klasycznej postaci wykazuje silne działania niepożądane, zwłaszcza ze strony układu pokarmowego. Zamknięcie kolchicyny w polimerowych nanocząstkach zmniejszyło jej działanie cytotoksyczne względem komórek eukariotycznych w porównaniu z klasyczną, niezmodyfikowaną formą leku. Ponadto nanocząstki załadowane kolchicyną wykazały porównywalną skuteczność w hamowaniu transformacji makrofagów w komórki piankowate, jak wolna kolchicina, przy jednoczesnym mniejszym działaniu cytotoksycznym. Dodatkowo w modelu zwierzęcym potwierdzono brak efektów hepatotoksycznych, nefrotoksycznych jak i kardiotoxycznych kolchicyny zamkniętej w nanocząstkach.

Podsumowując, uzyskane wyniki wskazują, że zakażenie *H. pylori* oraz zaburzenia metaboliczne charakterystyczne dla MAFLD mogą działać synergistycznie, nasilając odpowiedź zapalną w ścianie naczyń i promując rozwój miażdżycy. Istotną rolę w rozwoju proaterogennych procesów zapalnych odgrywa inflammasom NLRP3, uczestniczący w przekształcaniu makrofagów w komórki piankowate. Jego aktywność może być skutecznie ograniczana przez kolchicynę zamkniętą w polimerowych nanocząstkach, co wskazuje na potencjał tej formy leku w terapii przeciwmiażdżycowej.

Agata
Gomarewska