

Abstrakt

Mortalita kardiovaskulárních onemocnění je stále vysoká a pravděpodobně bude mít v budoucnu tendenci se spíše zvyšovat. Přestože byla popsána řada způsobů, jak odolnost myokardu vůči ischemicko-reperfúznímu poškození zvýšit, minimum z nich bylo přeneseno do klinické praxe. Kardioprotektivní působení chronické hypoxie bylo popsáno již v 60. letech minulého století. Jeho detailní mechanismus nebyl doposud objasněn, ale byla identifikována řada komponent, které se zde uplatňují. Jednou z nich je proteinkinasa C (PKC). Úloha PKC byla podrobně popsána v mechanismu ischemického preconditioningu, její zapojení v mechanismu kardioprotekce vyvolané hypoxií však zůstává nejasné. Jedním z důvodů je množství isoform PKC, které mají mnohdy protichůdné účinky, a také různorodost používaných hypoxických modelů. V souvislosti s kardioprotekcí jsou nejčastěji zmiňovány isoformy PKC δ a PKC ϵ . Cílem mé práce bylo analyzovat změny těchto isoform PKC na dvou různých kardioprotektivních modelech hypoxie – intermitentní hypobarické (IHH) a kontinuální normobarické hypoxii (CNH). Zároveň jsme po adaptaci na IHH sledovali cílové proteiny PKC δ a PKC ϵ , které by mohly být do mechanismu kardioprotekce zapojeny. Jednalo se o proteiny spojené s apoptosou a autofagií, s dynamikou mitochondrií, odstraňováním toxických aldehydů, metabolismem sfingolipidů a signalizací přes gap junctions. Ukázali jsme, že zatímco adaptace na IHH vede k aktivaci PKC δ , adaptace na CNH vede naopak k aktivaci PKC ϵ . Použití inhibičního peptidu KP-1633 specifického pro PKC ϵ potvrdilo, že je tato isoforma pro kardioprotekci vyvolanou CNH klíčová. Analýza cílových proteinů PKC ukázala, že přestože vede IHH ke zvýšení proapoptotických proteinů rodiny Bcl-2, počet apoptotických buněk je nižší. Zároveň došlo k aktivaci autofagie, díky které by mohlo docházet k rychlejšímu odstranění poškozených organel, a mohla by tak představovat mechanismus, kterým vede IHH ke kardioprotekci. Objasnění signálních drah spojených s kardioprotekcí vyvolanou adaptací na chronickou hypoxii by mohlo pomoci při léčbě ischemických stavů.