

Niecelowane analizy metabolomiczne w tętnicznym nadciśnieniu płucnym

Nadciśnienie płucne należy do chorób rzadkich, które charakteryzuje się ciężkim przebiegiem i wysokim ryzykiem przedwczesnego zgonu pacjenta. Jednym z jego typów klinicznych jest tętnicze nadciśnienie płucne (*ang. pulmonary arterial hypertension, PAH*), w którym największy odsetek chorych stanowią pacjenci z idiopatycznym PAH. Etiopatogeneza tego schorzenia nie jest do tej pory poznana i wyjaśniona, a niespecyficzne objawy kliniczne, sprawiają, że idiopatyczne PAH stanowi poważny problem diagnostyczny.

Celem przeprowadzonych badań były niecelowane analizy metabolomiczne próbek moczu oraz osocza pochodzących od pacjentów z PAH (n=40) oraz od zdrowych ochotników (n=33). Profile metabolomiczne próbek biologicznych zostały oznaczone z wykorzystaniem techniki chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią mas z analizatorem typu potrójny kwadrupol (GC-QqQ/MS). Uzyskane dane pomiarowe zostały odpowiednio przetworzone (wyrównanie sygnałów analitycznych metodą QCSVR, normalizacja PQN), a następnie poddane jedno- i wielowymiarowym testom statystycznym (test t-Studenta, t Welcha, U Manna-Whitneya, PCA oraz OPLS-DA). Do identyfikacji istotnych statystycznie metabolitów wykorzystano uniwersalne biblioteki widm mas, tj.: Fiehna oraz NIST11. Dla poziomu 7 metabolitów zaobserwowano istotne statystycznie różnice (poziom istotności $\alpha < 0,05$ po testowaniu wielokrotnym FDR) pomiędzy porównywanymi grupami w jednowymiarowych testach statystycznych. Za pomocą wielowymiarowych testów statystycznych ($VIP > 1$, $|p(corr)| > 0,4$) wyselekcjonowano 10 metabolitów, których poziom był istotnie różny pomiędzy porównywanymi grupami. Szczegółowe wyniki analiz statystycznych przedstawiono i zebrano w poniższej tabeli.

Metabolit	pFDR	% zmian PAH vs K	VIP	p(corr)	Szlak biochemiczny
Kwas hipurowy	0,003	-66%	2,0	0,5	Metabolizm fenyloalaniny
Kwas 3-hydroksypropionowy	0,003	-51%	1,7	0,5	Metabolizm propanianu, pirymidyny
Heksoza	0,007	-36%	-	-	Metabolizm węglowodanów
Kwas propionowy	0,007	82%	2,1	-0,54	Metabolizm propionianu
1,2- benzenodiol (pirokatechina)	0,007	-53%	2,1	0,44	Metabolizm tyrozyny
Kwas butanowy (masłowy)	0,007	-46%	2,0	0,42	Metabolizm lipidów, biosynteza kwasów tłuszczowych

Kwas glukohexonowy	0,031	29%	-	-	-
Sorbitol	-	111%	2,3	-0,52	Metabolizm galaktozy, fruktozy, mannozy
Kwas octowy	-	-25%	1,4	0,4	Glikoliza/ glukoneogeneza, metabolizm tauryny, biosynteza kwasów tłuszczowych
Kwas treonowy	-	14%	1,5	-0,44	

Zaobserwowane zmiany metaboliczne związane są z różnymi procesami biologicznymi, które ulegają zaburzeniu w przebiegu PAH, należą do nich m.in.: proliferacja komórek naczyń płucnych czy funkcjonowanie kardiomiocytów oraz prawej komory serca. Zmiany metaboliczne zaobserwowane w wyniku przeprowadzonych analiz metabolomicznych dotyczą głównie metabolizmu lipidów i kwasów tłuszczowych. W warunkach fizjologicznych 60-90% energii wytwarzanej w kardiomiocytach pochodzi z utleniania kwasów tłuszczowych, natomiast pozostałe 10-40% pochodzi z procesów glikolizy oraz utleniania glukozy. Między tymi procesami istnieje wzajemnie konkurencyjna relacja znana jako cykl Randle'a. W komórkach sercowych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym obserwuje się natomiast zwiększony udział glikolizy, co prowadzi do spadku poziomu wolnych kwasów tłuszczowych oraz pogarsza funkcjonowanie prawej komory serca. W przeprowadzonych badaniach zaobserwowano spadek poziomu kwasu masłowego oraz octowego, które biorą udział w biosyntezie kwasów tłuszczowych oraz znaczny wzrost poziomu kwasu glutarowego, który bierze udział w ich degradacji.

Otrzymane wyniki potwierdzają duży potencjał niecelowanych analiz metabolomicznych w zrozumieniu procesów patofizjologicznych tętniczego nadciśnienia płucnego.