

Choroby układu sercowo-naczyniowego i nowotwory to dwie najczęstsze przyczyny zgonów na świecie. Szacuje się, że w 2019 r. z powodu chorób serca zmarło ok 18 milionów, a z powodu nowotworów niemal 10 milionów osób. W pewnym zakresie obie te grupy chorób są ze sobą ściśle powiązane. Choroby nowotworowe najczęściej występują wśród osób starszych, często obciążonych innymi schorzeniami takimi jak choroba wieńcowa, niewydolność serca czy zaburzenia rytmu serca. Ponadto, niektóre terapie stosowane w onkologii posiadają w spektrum swoich działań niepożądanych różne powikłania kardiologiczne.

Najczęściej powikłania kardiologiczne pod postacią przewlekłej niewydolności serca obserwuje się u pacjentów poddawanych chemioterapii z wykorzystaniem klasycznych leków cytostatycznych z grupy antracyklin, takich jak doksorubicyna czy epirubicyna. Pomimo znacznego postępu w onkologii i wynalezienia terapii celowanych czy immunoterapii, chemioterapia doksorubicyną pozostaje podstawą leczenia pacjentów z rakiem piersi, mięsakami, niektórymi chłoniakami czy białaczkami.

Doksorubicyna uszkadza serce powoli, a ryzyko to wzrasta wraz ze stosowaną dawką leku. Do rozwoju objawów niewydolności serca może dochodzić nawet wiele lat po zakończeniu chemioterapii, co zważywszy na stosowanie jej u młodych pacjentek z potencjalnie wyleczalnym rakiem piersi, stanowi istotny problem kliniczny. W przypadku pojawienia się cech uszkodzenia serca (tzw. kardiotoksyczności) w trakcie leczenia onkologicznego konieczne bywa zmniejszenie dawek stosowanych leków co może wiązać się z mniejszą skutecznością leczenia. Ponadto, powikłania kardiologiczne pogarszają jakość życia chorych oraz zwiększają ryzyko śmierci. W związku z tym niezbędne jest dokładne poznanie mechanizmów prowadzących do rozwoju kardiotoksyczności, aby móc jej odpowiednio zapobiegać.

Celem naszego projektu jest ocena roli układu apelinergicznego w rozwoju kardiotoksycznych efektów doksorubicyny. Układ ten bierze udział w regulacji pracy układu sercowo-naczyniowego na poziomie serca i naczyń krwionośnych, ale także układu nerwowego. W badaniach na zwierzętach udowodniono ochronne działanie układu apelinergicznego na mięsień sercowy. Ponadto zaobserwowano, że w niektórych sytuacjach chorobowych dochodzi do zmniejszenia produkcji apeliny, co może mieć związek z mechanizmem ich powstawania.

Opierając się o tę wiedzę wysunęliśmy hipotezę, że zaburzenia w funkcjonowaniu układu apelinergicznego mogą brać udział w rozwoju kardiotoksycznego działania doksorubicyny. Aby to ocenić przeprowadzimy badanie na szczurach, w którym ocenimy w jaki sposób przewlekłe stosowanie doksorubicyny wpływa na funkcję układu apelinergicznego. Ponadto sprawdzimy w jaki sposób podawanie leków pobudzających i hamujących aktywność tego układu wpływa na uszkodzenie serca wywoływane przez doksorubicynę. W czasie doświadczeń oceniana będzie regularnie czynność serca za pomocą badań elektrokardiograficznych i echokardiograficznych. Po zakończeniu eksperymentu od zwierząt pobrane zostaną tkanki celem dalszych badań histopatologicznych, genetycznych i molekularnych, które pozwolą ocenić stopień nasilenia kardiotoksyczności oraz udział wybranych procesów molekularnych.

Planowane przez nas badania są pierwszymi, które kompleksowo analizują rolę układu apelinergicznego w rozwoju tego groźnego powikłania chemioterapii. Uzyskane obserwacje mogą przyczynić się nie tylko do zrozumienia mechanizmów leżących u podstawy uszkadzającego na serce wpływu doksorubicyny, ale również pomóc w znalezieniu sposobów ich skutecznego leczenia i zapobiegania.