

Rola komórek śródbłonka w rozwoju pozapalnej kardiomiopatii rozstrzeniowej

Kierownik projektu: **dr hab. Przemysław Błyszczuk**

Jednostka naukowa: **Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum**

Streszczenie popularnonaukowe:

Zapalenie mięśnia sercowego jest chorobą serca charakteryzującą się napływem komórek zapalnych do śródsierdza. Stan zapalny w sercu może albo ustąpić bez poważnych powikłań albo prowadzić do rozwoju kardiomiopatii rozstrzeniowej. Ze względu na ograniczoną możliwość wykonywania biopsji mięśnia sercowego czy też niespecyficznym objawów tej choroby, zapalenie mięśnia sercowego jest najprawdopodobniej często niezdiagnozowaną przyczyną niewydolności serca i nagłej śmierci. Kardiomiopatia rozstrzeniowa jest chorobą, w której lewa komora serca jest powiększona, rozszerzona i słaba tak, że nie może skutecznie pompować krwi. Przejście od zapalenia mięśnia sercowego do kardiomiopatii rozstrzeniowej wiąże się z patologiczną przebudową tkanki mięśnia sercowego powodując zmiany zwłóknieniowe oraz przerost kardiomiocytów. Zmiany te zwykle są postępujące i nieodwracalne. Mechanizmy odpowiedzialne za te patogenne procesy pozostają jednak niejasne, a możliwości leczenia choroby są znacznie ograniczone. Ponadto, ze względu na pandemię COVID-19 i fakt, że wirus SARS-CoV-2 często powoduje uszkodzenie mięśnia sercowego, szacuje się, że liczba pacjentów z pozapalnymi chorobami serca w najbliższej przyszłości wzrośnie.

W tym projekcie, używając modeli przedklinicznych, będziemy badać udział mikronaczyniowych komórek śródbłonka serca w rozwoju pozapalnej kardiomiopatii rozstrzeniowej. Mikronaczynia odgrywają kluczową rolę w wielu procesach fizjologicznych takich jak dostarczanie krwi i składników odżywczych, utrzymywanie homeostazy metabolicznej, zapobieganie zakrzepom oraz stanowią wysoce selektywną barierę regulującą przenikanie komórek z krwi do tkanek. Aktywacja komórek śródbłonka naczyń wieńcowych w zapaleniu mięśnia sercowego charakteryzuje się ich zwiększoną interakcją z komórkami zapalnymi oraz rozwojem dysfunkcji wieńcowej. Nasze dane z mysiego modelu eksperymentalnego autoimmunologicznego zapalenia mięśnia sercowego (ang. experimental autoimmune myocarditis, EAM) potwierdziły aktywację komórek śródbłonka w sercu w trakcie fazy zapalnej choroby. W ramach tego projektu planujemy przeprowadzić doświadczenia *in vitro* i *in vivo*, aby stwierdzić czy aktywowane komórki śródbłonka wpływają na patologiczne procesy w sercu poprzez interakcje komórkowe z fibroblastami i kardiomiocytami. Projekt zaplanowano w trzech etapach. W pierwszym etapie zostaną zidentyfikowane nowe biomarkery i aktywne biomolekuły wytwarzane przez komórki śródbłonka w odpowiedzi na bodźce prozapalne i prozwłóknieniowe. W drugim etapie zostanie oceniony wpływ aktywowanych komórek śródbłonka na zmiany prozwłóknieniowe fibroblastów serca oraz na przerost kardiomiocytów. W ostatnim kroku, wykorzystując myszy transgeniczne i model EAM, zostanie zbadany efekt prozwłóknieniowej sygnalizacji zależnej od TGF-beta w komórkach śródbłonka na rozwój ostrego zapalenia mięśnia sercowego oraz pozapalnej kardiomiopatii rozstrzeniowej.

Obecnie nie ma skutecznych metod leczenia kardiomiopatii rozstrzeniowej. Wyjaśnienie roli aktywowanych komórek śródbłonka naczyń wieńcowych w modelu pozapalnej kardiomiopatii rozstrzeniowej znacząco poszerzy naszą obecną wiedzę na temat patofizjologii chorób zapalnych serca. W dalszej perspektywie, zrozumienie procesów chorobotwórczych przyczyni się do rozwoju nowych terapii skierowanych do pacjentów z tym typem schorzeń kardiologicznych.