

Streszczenie popularnonaukowe

Dysfunkcja prawej komory jest poważnym problemem w niewydolności serca. Jest główną przyczyną śmierci w tętniczym nadciśnieniu płucnym i znacznie pogarsza wyniki leczenia w nadciśnieniu płucnym spowodowanym chorobami lewej komory. Dysfunkcja prawej komory i nadciśnienie płucne są kluczowymi czynnikami wpływającymi na możliwości leczenia pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca. Dlatego utrzymanie prawidłowej funkcji prawej komory jest niezbędne dla skutecznej opieki nad pacjentem, kwalifikowalności do mechanicznego wspomagania serca i poprawy wskaźników przeżycia. Zrozumienie przyczyn niewydolności prawej komory jest kluczowe dla opracowania ukierunkowanych terapii mających na celu poprawę wyników leczenia pacjentów.

W naszych badaniach analizujemy tkanki prawej komory serc pobranych od pacjentów z krańcową niewydolnością lewokomorową, którzy otrzymali przeszczep serca, a także od serc kontrolnych bez niewydolności, aby zbadać molekularne mechanizmy dysfunkcji prawej komory. Niektóre z tych pobranych serc mają stosunkowo nienaruszoną strukturę i funkcję prawej komory, co pozwala nam badać zmiany molekularne od wczesnych do zaawansowanych stadiów niewydolności. Jednak na te wyniki mogą wpływać czynniki takie jak leki, inne choroby oraz końcowe stadium niewydolności lewej komory serca. Aby wyeliminować wpływ tych zmiennych, użyte zostaną również hodowle skrawków tkanki prawej komory oraz model zwierzęcy niewydolności prawokomorowej. Hodowle skrawków serca pozwalają na długoterminowe utrzymanie tkanki serca w kontrolowanych warunkach, podczas gdy modele zwierzęce pozwalają nam badać mechanizmy choroby w modelu z ograniczonym wpływem zmienności genetycznej i środowiskowej.

Projekt ma na celu identyfikację nowych molekularnych targetów dysfunkcji prawej komory przy użyciu trzech modeli: 1) natywnych tkanek prawej komory pobranych od 40 pacjentów po przeszczepie serca i z 10 zdrowych serc kontrolnych, 2) hodowli skrawków tkanki prawej komory ekspozowanych na czynniki prozapalne, pro-włóknieniowe i stres mechaniczny, oraz 3) modelu szczurzym dysfunkcji prawej komory wywołaniem uciskiem tętnicy płucnej. W początkowej fazie projektu użyjemy profilowania rybosomów i zaawansowanej proteomiki do identyfikacji zmienionych szlaków molekularnych w tkance prawej komory. Dla natywnych tkanek prawej komory z przeszczepionych serc, zidentyfikujemy molekularne targety związane z dysfunkcją prawej komory, ciśnieniem w tętnicy płucnej, włóknieniem tkanek, wielkością kardiomiocytów i innymi istotnymi czynnikami. W modelu ex vivo będziemy badać, jak czynniki zapalne, pro-włóknieniowe i stres mechaniczny wpływają na zmiany w tkance prawej komory. Model szczurzy pomoże nam zweryfikować molekularne szlaki wywoływane głównie przez tętnicze nadciśnienie płucne. W ostatnim kroku, chcemy opracować strategie terapeutyczne z użyciem istniejących środków leczniczych, takich jak na przykład inhibitory małocząsteczkowe targetujące nowo odkryte szlaki chorobowe. Będziemy testować te terapie zarówno w modelu ex vivo hodowli skrawków tkanki serca, jak i w modelu in vivo, koncentrując się na ich efekcie kardioprotekcyjnym i potencjalnych skutkach ubocznych.

Ten projekt ma na celu poprawę naszego zrozumienia niewydolności prawokomorowej poprzez badanie jej odpowiedzi na różne czynniki chorobotwórcze. Chcemy odkryć, co powoduje ciężką niewydolność serca, aby opracować precyzyjne terapie leczenia tej choroby. Lepsze zrozumienie dysfunkcji prawej komory pozwoli nam na tworzenie skuteczniejszych metod leczenia i poprawę opieki nad pacjentami. Pomoże to wypełnić obecne luki w diagnostyce, prognozowaniu i leczeniu niewydolności serca.