

Choroby układu krążenia stanowią duże obciążenie społeczno-ekonomiczne, wśród których główną rolę odgrywa niewydolność serca. Jednakże, chociaż patofizjologia niewydolności lewej komory serca (LVF) jest dość dobrze poznana i dostępne są skuteczne metody leczenia LVF, niewydolność prawej komory serca (RVF) pozostaje tajemnicą. Wykazaliśmy wraz z innymi, że niedotlenienie RV jest powszechnym zjawiskiem w różnych postaciach RVF i poprzedza rozwój jawnej niewydolności. Dlatego stawiamy hipotezę, że zwalczanie niedotlenienia RV może zapobiec rozwojowi RVF. Naszym celem jest sprawdzenie, czy nowy lek trispirofosforan mio-inozytolu (ITPP), efektor hemoglobiny, który zwiększa dostarczanie tlenu do niedotlenionych tkanek, może zapobiec rozwojowi RVF w dwóch szczurzych modelach RVF: zwężenia tętnicy płucnej (PAB) i zawału mięśnia sercowego lewej komory (wtórna niewydolność RV) i badać jego mechanizmy na poziomie całego ciała, narządów, komórek i subkomórkowym. W szczególności projekt będzie dotyczył następujących zagadnień badawczych. Czy niedotlenienie i upośledzona energetyka napędzają rozwój RVF? Czy niedotlenienie zaburza metabolizm czerwonych krwinek i przyczynia się do patologii RVF? Czy złagodzenie niedotlenienia za pomocą ITPP może poprawić funkcję RV i przeżycie? Czy zwłóknienie RV jest ostatecznym mediatorem niedotlenienia w patologii RV? Czy istnieją różnice związane z płcią w odpowiedzi na przeciążenie i niedotlenienie RV? Czy istnieją różnice w skuteczności ITPP związane z płcią? Czy ITPP jest w stanie odwrócić sygnaturę molekularną związaną z niedotlenieniem RV i RVF? Czy możemy potwierdzić, że mechanizmy te działają również u ludzi, przybliżając nas do stosowania terapii przeciw niedotlenieniu w profilaktyce RVF w warunkach klinicznych?

Będziemy używać do oceny modeli RVF, post-MI i PAB. Po chirurgicznej indukcji zawału lub PAB szczury otrzymają ITPP lub placebo. Szczury będą monitorowane przez 8 tygodni. Będziemy monitorować czynność serca za pomocą echokardiografii i cewnikowania, będziemy mierzyć zawartość tlenu w RV, badać krwinki czerwone pod kątem zdolności przenoszenia tlenu. Użyjemy specjalnych cienkich skrawków serca, aby precyzyjnie zmierzyć metabolizm i czynność serca, a także przeprowadzimy serię eksperymentów histologicznych i immunohistochemicznych, aby scharakteryzować RVF i wpływ ITPP. Ostatecznie wykorzystamy najnowocześniejszą technologię sekwencjonowania RNA pojedynczych jąder, aby precyzyjnie scharakteryzować określone komórki serca w RV leczonych i nieleczonych szczurów, aby kompleksowo zrozumieć patofizjologię RVF i efekty działania ITPP.

Ostatecznie wykorzystamy anonimizowane, niewydolne i zdrowe serca ludzkie z naszego Biobanku, aby zweryfikować koncepcję projektu w materiale ludzkim, tj. czy niedotlenienie RV napędza RVF.

Ten projekt translacyjny dostarczy zarówno nowych danych na temat patofizjologii RVF, jak i nowych danych na temat roli zwalczania niedotlenienia w zapobieganiu i leczeniu RVF. Ponieważ ITPP został już pomyślnie przetestowany na ludziach w badaniu klinicznym I fazy, jeśli nasze badanie udowodni, że jest skuteczny w zapobieganiu RVF, może zostać bezpośrednio zastosowany w badaniach klinicznych u pacjentów z nadciśnieniem płucnym i RVF.