

Głównym celem prezentowanego projektu jest weryfikacja hipotezy, że niedobory żelaza w niewydolności serca (NS) prowadzą do zaostreżeń typowych dla NS zaburzeń wewnątrzkomórkowego obiegu Ca^{2+} i pogarszają funkcję kardiomiocytów, prowadząc do pogorszenia funkcji lewej komory, nasilenia jej przebudowy i wzrostu śmiertelności, a korekta niedoborów żelaza wywiera efekt przeciwny.

Szczegółowym celem projektu jest próba wskazania mechanizmów powstawania zaburzeń gospodarki żelaza w procesie rozwoju NS oraz mechanizmów potencjalnie korzystnej korekty tych zaburzeń.

Realizacja zaplanowanych w projekcie zadań może przyczynić się do opracowania skuteczniejszej terapii chorych z NS. W krajach rozwiniętych NS jest uznawana za epidemię XXI wieku. Wraz ze starzeniem się społeczeństwa i zmniejszeniem śmiertelności okołożelazowej liczba chorych z NS będzie rosła, stanowiąc poważne obciążenie dla ekonomii i systemów opieki zdrowotnej. Pomimo postępów w leczeniu długoterminowe rokowanie u chorych z NS jest złe (ok. 50% chorych umiera w ciągu 4 lat od rozpoznania choroby). Poszukiwanie nowych metod wspomagających dotychczas stosowanych terapii w NS jest więc jednym z wyzwań współczesnej medycyny. Korekta zaburzeń gospodarki żelazowej w NS może poprawić rokowanie chorych z NS. Pomimo tego, że niedobór żelaza stwierdza się u ok. 30% chorych z NS mechanizm powstawania zaburzeń gospodarki żelazowej w mięśniu sercowym i ich wpływ na rozwój NS jest nadal niedostatecznie wyjaśniony. Szczególnie brak jest danych dotyczących wpływu niedoborów żelaza na funkcję kardiomiocytów i wewnątrzkomórkowy obieg Ca^{2+} oraz na przebudowę i funkcję lewej komory oraz na śmiertelność. Z drugiej strony należy rozważyć bezpieczeństwo terapii polegającej na przewlekłym podawaniu żelaza w NS. Wiadomym jest, że nadmierna podaż żelaza, szczególnie długotrwała może nasilać stres oksydacyjny w mięśniu sercowym i prowadzi do pogłębienia i tak już istniejącej dysfunkcji kardiomiocytów. Dotychczas nie ma jasnych wytycznych, u których chorych z NS powinna być stosowana suplementacja żelaza i czy jest ona korzystna zarówno dla chorych z ogólnoustrojowym niedoborem żelaza i niedokrwistością, jak i dla tych, u których niedokrwistość nie występuje, a niedobory dotyczą głównie mięśnia sercowego. Opracowanie przejrzystych zaleceń dotyczących suplementacji żelaza w NS wymaga zrozumienia mechanizmów komórkowych i molekularnych odpowiedzialnych za powstawanie zaburzeń gospodarki żelazowej w NS i ich wpływu na rozwój choroby.

Stąd też w proponowanym przez nas projekcie zamierzamy przeprowadzić badania pozwalające na szczegółowe zrozumienie mechanizmu pozawałowej przebudowy mięśnia sercowego po zawale lewej komory. Badania zostaną przeprowadzone w modelu szczurzym. Będzie badać przebudowę serca szczura na poziomie całego organu, poprzez określenie w badaniu echokardiograficznym wymiarów lewej komory serca, grubości jej ścian, a także jej funkcji poprzez pomiar frakcji wyrzucania lewej komory. Dodatkowo podczas cewnikowania serca dokonamy pomiaru ciśnienia w lewej komorze i w aortalnej. Następnie zbadamy przebudowę na poziomie komórkowym. Zbadamy nie tylko morfologię komórek kurczliwych mięśnia sercowego, ale przede wszystkim ich funkcję, badając siłę i kinetykę ich skurczu, a także proces wewnątrzkomórkowego obiegu Ca^{2+} , od którego zależy kurczliwość komórek. Są to badania unikalne w skali kraju.

Dodatkowo zamierzamy szczegółowo zbadać charakter zaburzeń gospodarki żelazowej po zawale poprzez pomiar parametrów obiegu żelaza w surowicy (stężenie żelaza, ferrytyny, rozpuszczalnego receptora transferyny, hepcydyny i wysycenia transferyny), w mięśniu sercowym i w kardiomiocytach (stężenie żelaza i ferrytyny, hepcydyny, receptora transferyny (TfR-1), a także w wątrobie (stężenie żelaza - jako marker ogólnoustrojowych zapasów żelaza).

Badania przeprowadzimy u szczurów otrzymujących diety ze standardową zawartością żelaza, z obniżoną jego zawartością i dietę pozbawioną żelaza w celu zbadania rozwoju pozawałowej niewydolności serca odpowiednio u zwierząt bez niedoborów żelaza, u zwierząt z umiarkowanym niedoborem żelaza i u zwierząt z anemią z niedoboru żelaza.

Dodatkowo zwierzętom po zawale będziemy podawać preparat żelaza w celu sprawdzenia wpływu takiej terapii na rozwój niewydolności serca i sprawdzenia bezpieczeństwa takiej terapii.

Wyniki proponowanego przez nas projektu mogą przyczynić się do zrozumienia mechanizmów powstawania niedoboru żelaza w NS. Dodatkowo mogą wskazać w jakim mechanizmie te niedobory są niekorzystne dla komórek mięśnia sercowego i czy korekta tych niedoborów poprawi funkcję kardiomiocytów. Stąd proponowany przez nas projekt ma znaczenie nie tylko poznawcze, ale może przyczynić się do opracowania w przyszłości nowych działań profilaktycznych i leczniczych u chorych z pozawałową NS.