

Rewersja niewydolności serca podczas mechanicznego wspomagania funkcji lewej komory - rola nukleotydów i przemian energetycznych w komórkach serca

Niewydolność serca jest jednym z największych wyzwań współczesnej medycyny, prowadząc do ciężkiej niepełnosprawności i przedwczesnej śmierci. Liczba dawców jest zbyt małą aby wszystkich próbować leczyć przeprowadzając przeszczep serca, a sztuczne serca są wciąż dalekie od doskonałości. Naukowcy i lekarze próbują więc znaleźć alternatywne sposoby leczenia niewydolnego serca. Jedną z opcji jest użycie urządzenia, które tymczasowo podtrzymuje funkcję lewej komory serca zwanego LVAD, aby w tym czasie pozwolić na regenerację i przywrócenie funkcji własnego serca pacjenta. Ta procedura nazywa się "Bridge to Recovery". Są pacjenci, którzy zostali wyleczeni z zastosowaniem tej procedury, ale znacznie większa jest liczba tych, u których się to nie udało. Do tej pory nie wiadomo jaka jest przyczyna tego niepowodzenia. W ramach tego projektu chcemy to ustalić. W pierwszym etapie niniejszego projektu, z zastosowaniem najnowszych technologii badawczych, analizowane będą różnice w tysiącach cząsteczek, które są obecne w tkankach ludzkich. Projekt przewiduje pobranie bardzo małych próbek z części serca rutynowo usuwanych podczas procedury wszczepienia LVAD i podczas usuwania LVAD jak również próbek krwi. Próbkę będą analizowane pod kątem zmian zawartości metabolitów, białka i RNA, które kontroluje tworzenie specyficznych białek. Wyniki tych analiz zasugerują, jakie nowe leki mogą być zastosowane do leczenia niewydolności serca, a zwłaszcza do regeneracji serca po zastosowaniu LVAD. Druga część projektu będzie prowadzona z zastosowaniem zwierząt doświadczalnych, które rozwijają podobną dysfunkcję serca, jak u ludzi. Następnie zostaną przetestowane procedury w celu ustalenia, czy założenie, że zwiększenie powstawania i liczby mitochondriów w komórkach serca w połączeniu z LVAD będzie w stanie spowodować wyleczenie. Podobnie jak w próbkach ludzkich, zostanie przeprowadzona szczegółowa analiza, aby zebrać jak najwięcej informacji pozwalających zrozumieć zmiany obserwowane w funkcji serca. Pozwoli to również przewidzieć skutki niepożądane, gdyż zbyt dużo mitochondriów może zwiększać powstawanie niszczących serce wolnych rodników. Przy ogromnej złożoności procesów biologicznych tylko po przeprowadzeniu eksperymentów *in vivo*, takich jak zaproponowano w niniejszym projekcie można odpowiedzieć na pytanie, czy korzyści będą przeważały nad potencjalnymi szkodliwymi skutkami. Eksperymenty proponowane w niniejszym wniosku przyczynią się do lepszego zrozumienia zmian w procesach zachodzących na poziomie reakcji chemicznych w organizmie człowieka, które powodują niewydolność serca i pomagają leczyć tę chorobę. Ponieważ niezwykle trudno jest zebrać niezbędne doświadczenie i zasoby w jednym ośrodku badawczym, kilka jednostek połączyło siły w celu prowadzenia tego projektu. Te jednostki badawcze efektywnie współpracowały już w przeszłości. W wyniku tej współpracy powstało ponad 100 publikacji naukowych. Heart Science Centre w Harefield Hospital było pierwszym klinicznym ośrodkiem, które z sukcesem zastosowało LVAD jako "Bridge to Recovery". University of Arizona wykonuje ogromną liczbę implantacji LVAD i transplantacji serca i ma doświadczenie w badaniach nad mitochondriami. Grupa elektrofizjologiczna w Imperial College ma duże doświadczenie w pracy ze zwierzętami, które rozwijają niewydolność serca. Gdański Uniwersytet Medyczny ma doświadczenie i zasoby pozwalające na badania metabolitów (w tym nukleotydów), białek i RNA w sercu i krwi oraz ich roli w chorobach serca.