

Choroby niedokrwienne serca (ChNS) oraz jej powikłania, takie jak zawał czy niewydolność serca, zajmują w świecie czołowe miejsce wśród chorób układu krążenia. Ryzyko tych chorób zwiększa się z wiekiem, a w świetle prognoz demograficznych należy spodziewać się wzrostu liczby pacjentów wraz ze starzeniem się społeczeństwa, szczególnie w krajach zachodnich, ale także w Polsce. Obecne metody leczenia ChNS obejmują modyfikację czynników ryzyka, farmakoterapię oraz leczenie interwencyjne. Pomimo iż postęp technologiczny przyczynił się do znacznej redukcji śmiertelności u pacjentów z zawałem serca, wciąż zwiększa się częstość występowania niewydolności serca, jako następstwa pozawałowej przebudowy mięśnia sercowego. Współczesna medycyna stanęła przed ogromnym wyzwaniem, które wymaga innowacyjnych rozwiązań dostosowanych do nowych wymagań. Jedną ze strategii poszerzenia panelu terapeutycznego w zakresie leczenia chorób układu sercowo-naczyniowego jest zastosowanie terapii komórkowej. Jest to terapia bezpieczna, lecz nie pozbawiona ograniczeń związanych głównie z niską skutecznością zagnieżdżania się komórek macierzystych w miokardium. W związku z tym w ostatnich latach podkreśla się konieczność optymalizacji terapii komórkowej za pośrednictwem modyfikacji samych komórek jak również metod podawania oraz czasu trwania terapii.

Głównym założeniem niniejszego projektu jest opracowanie metody bezpiecznego i skutecznego transferu komórek macierzystych do worka osierdziowego w celu regeneracji uszkodzonego mięśnia sercowego. W tym celu planujemy użyć najlepiej zwalidowanego, przedklinicznego modelu zawału mięśnia sercowego u świni, który będzie podstawą oceny terapii komórkowej.

U podstaw projektu leży fakt, że osierdzie jest łatwo dostępnym rezerwuarem pozwalającym na wydłużone w czasie uwalnianie leków i czynników biologicznych, które ze względu na bliskość anatomiczną tętnic wieńcowych oraz miokardium, a także właściwości biologiczne osierdzia trzewnego mają zwiększoną łatwość penetrowania do tkanek. Z kolei kontrolowane uwalnianie do worka osierdziowego czynnika chemotaktycznego (czynnik wzrostu zrębu szpiku, SDF-1 α) dla krążących komórek macierzystych i progenitorowych (KMP) pozwoli zniwelować podstawowy problem techniczny związany z terapią komórkową, jakim jest niski odsetek zagnieżdżania i krótka retencja wstrzykniętych do serca komórek. Kontrolowane uwalnianie SDF-1 z biodegradowalnych mikrosfer o regulowanej wielkości i szybkości degradacji dostarczonych do osierdzia drogą przezskórną pozwala na optymalizację metody poprzez dobór takich parametrów, które pozwolą na uzyskanie gradientu czynnika chemotaktycznego wystarczającego do rekrutacji KMP z krwi obwodowej. Ma on doprowadzić do nasilenia naturalnie występującej reakcji naprawczej po uszkodzeniu niedokrwiennym serca.

Metodą dostarczania substancji biologicznej będzie opracowany przez kierownika projektu innowacyjny system terapii doosierdziejowej pozwalający w sposób powtarzalny i kontrolowany dostarczyć dowolną substancję leczniczą do worka osierdziowego. Ocena skuteczności terapii będzie wykonana w oparciu o najdokładniejszą przyżyciową metodę oceny struktury i funkcji serca – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (cMRI), a także badania histopatologiczne i molekularne. Metodą udokumentowania skuteczności doosierdziejowego transferu SDF-1 α będzie przyżyciowa ocena zasiedlania KMP za pomocą ich znakowania markerem superparamagnetycznym.

Wierzmy, że zastosowanie nowatorskiego sposobu leczenia opartego na dodatkowym uwalnianiu czynnika chemotaktycznego o kluczowym znaczeniu dla regeneracji serca jest sposobem na zlikwidowanie podstawowego ograniczenia terapii komórkowej jakim jest krótkotrwałe i nieefektywne zagnieżdżanie się komórek macierzystych. Walidacja tej metody na modelu dużych zwierząt pozwoli nie tylko na wdrożenie leczenia doosierdziejowego w kardiomiopatii niedokrwiennej, lecz także zapewni platformę dostarczania leków i substancji biologicznych do osierdzia pozwalających na leczenie innych schorzeń tj. bakteryjne i autoimmunologiczne zapalenie osierdzia czy choroba nowotworowa.