

## **Cel projektu**

Kardiomiopatia rozstrzeniowa (KR) jest poważną chorobą serca charakteryzującą się postępującym powiększaniem jam serca (rozstrzenią) i upośledzeniem funkcji skurczowej i rozkurczowej co prowadzi do przewlekłej niewydolności serca (PNS). O ile KR jest trzecią przyczyną PNS, po chorobie wieńcowej i nadciśnieniu tętniczym to rozpoznaje się ją najczęściej u osób młodych, w 2-4 dekadzie co powoduje, że KR staje się chorobą całego życia. Włóknienie serca występuje u ok. 60-70% chorych z KR i istotnie przyczynia się do gorszego klinicznego przebiegu choroby i gorszego rokowania. Ponadto tkanka włóknista sprzyja groźnym arytmiom komorowym, które mogą być bezpośrednim zagrożeniem. Pomimo znacznych sukcesów terapii PNS i KR, brak skutecznych leków hamujących/cofających włóknienie serca. Włóknienie to niezwykle skomplikowany proces, który podlega wielopoziomowej kontroli. Dzięki toczącym się badaniom poznano wiele mechanizmów włóknienia, m. in. podstawowe komórki (fibroblasty i miofibroblasty), szlaki syntezy kolagenu, wpływ układu adrenergicznego i renina-angiotensyna-aldosteron oraz cytokiny i czynniki wzrostu.

Włóknienie serca można oceniać za pomocą bezpośredniego mikroskopowego badania preparatów mięśnia serca, pobranych podczas biopsji serca. Metoda ta wymaga jednak wykonania biopsji serca czyli zabiegu inwazyjnego, który może nieść ze sobą powikłania, w tym poważne. Z drugiej strony włóknienie serca można oceniać także nieinwazyjnie za pomocą badań obrazowych, a także pośrednio przez monitorowanie biomarkerów (czyli związków krążących we krwi, których obecność i stężenie może pośrednio świadczyć o włóknieniu). Najlepszą metodą obrazową jest rezonans magnetyczny serca, który pozwala bardzo dokładnie (także ilościowo) ocenić włóknienie serca. Nowe techniki obrazowania rezonansem serca, takie jak T1-mapownie pozwalają także na określenie pozakomórkowej przestrzeni (ECV), której wielkość jest bardzo ściśle związana z włóknieniem.

Z drugiej strony niewiele wiadomo jak zachowuje się włóknienie serca w czasie. Chociaż generalnie uważa się, że jest to proces postępujący to tak naprawdę brak badań szczegółowo opisujących wielkość i szybkość narastania (lub zmniejszania) się włóknienia. Jest to ważne z klinicznego punktu widzenia ponieważ nie znając „naturalnego przebiegu” nie wiadomo jakich zmian włóknienia można oczekiwać i jak włóknienie odpowiada na stosowaną terapię. Włóknienie serca jest także ściśle związane z procesem całościowej przebudowy serca, czyli remodelingiem serca. Jest to proces niekorzystny prowadzący do zwiększenia wymiarów serca (rozstrzeni), pogorszenia funkcji czy zmiany kształtu lewej komory. Odwrotny proces nosi nazwę odwrotnego remodelingu i jest oznaką zdrowienia serca. Nieznana jest zależność pomiędzy progresją włóknienia a odwrotnym remodelingiem. W KR i niewydolności serca istnieje zwiększona skłonność do zaburzeń rytmu serca, w tym groźnych dla życia arytmii komorowych. Tkanka włóknista w sercu sprzyja zaburzeniom elektrycznym i arytmii. Szczegółowa, ilościowa ocena włóknienia, a także jego przebieg być może lepiej pozwoli ocenić ryzyko groźnych arytmii serca.

Projekt zmierza do zbadania zmian jakościowych i ilościowych włóknienia serca, ocenianych metodą rezonansu magnetycznego (wyjściowo i po roku obserwacji). Ponadto w trakcie wizyt kontrolnych w 3, 6, 9 i 12 miesiącu zostanie pobrana krew do oceny 6 biomarkerów włóknienia, tj. markerów opisujących metabolizm kolagenu i markery oceniające kontrole włóknienia. W 12 i 18 miesiącu za pomocą badania echokardiograficznego oceniony zostanie remodeling serca, a także w monitorowaniu Holtera określone zostaną zaburzenia rytmu serca. Zarówno zmiany stężenia biomarkerów (kinetyka) oraz wyniki badania echokardiograficznego i Holtera zostaną odniesione do dynamiki włóknienia, określonej w rezonansie serca.

## **Uzasadnienie podjęcia tematyki badawczej**

Włóknienie serca to złożony, podlegający wielopoziomowej regulacji proces, którego mechanizmy są w dalszym ciągu przedmiotem badań. Brak jest skutecznych form terapii hamujących/cofających włóknienie serca. Badanie pozwoli określić (przewidzieć) przebieg włóknienia serca u chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową. Pozwoli także na lepsze zrozumienie zależności między narastaniem włóknienia z postępującym remodelingiem serca i zaburzeniami arytmicznymi. Dokładne zrozumienie zmian (kinetyki) biomarkerów włóknienia pozwoli także dodatkowo w łatwy sposób monitorować ten proces. Mając na uwadze dotychczasowe niepowodzenia terapeutyczne w procesie włóknienia, warunkiem niezbędnym do opracowania nowych celowanych i bezpiecznych form terapii jest dogłębne zrozumienie procesu włóknienia serca.