

Zapalenie mięśnia sercowego to schorzenie, na które zapada 1,5 miliona ludzi rocznie. Szacuje się, że nawet u co dziesiątego chorego wystąpi niewydolność serca. W pierwszej, ostrej fazie choroba najczęściej wywołana jest czynnikami zakaźnymi (wirusy, bakterie, pierwotniaki, grzyby), a także czynnikami fizycznymi i chemicznymi. U części chorych przechodzi ona w fazę przewlekłą, gdzie dominują mechanizmy autoimmunoagresji. W tej fazie głównym czynnikiem uszkadzającym jest aktywność własnych komórek obronnych organizmu. Doprowadza to do patologicznej przebudowy objętego stanem zapalnym fragmentu serca i często rozwoju zapalnej kardiomiopatii rozstrzeniowej.

Dokładne mechanizmy molekularne prowadzące do przebudowy kardiomiocytów (komórek mięśnia sercowego) nie są znane. Postuluje się rolę komórek odporności humoralnej (wytwarzających przeciwciała) lub komórek odporności komórkowej (niszczących inne komórki przez aktywację receptorów „śmierci”).

Celem projektu jest ocena wpływu wybranych cytokin, czyli substancji uwalnianych przez komórki odporności komórkowej na kardiomiocyty. Cytokiny są grupą związków o wielokierunkowym wpływie na komórki organizmu. Doświadczenia na zwierzętach oraz wyniki badań klinicznych wskazują na ich związek z przebiegiem zapalenia mięśnia sercowego. Do badania zostało wybranych sześć cytokin o prawdopodobnie największym znaczeniu w patogenezie zapalenia mięśnia sercowego.

Zaplanowane badania naukowe obejmują dwie części: (1) na modelu komórkowym oraz (2) na próbkach wycinków biopsji mięśnia sercowego chorych pacjentów. Badania komórkowego zostaną wykonane z użyciem kardiomiocytów pochodzących z różnicowania indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych (iPSC). iPSC są to komórki niemalże identyczne z macierzystymi komórkami zarodkowymi, jednak otrzymane na skutek reprogramowania dorosłych ludzkich komórek (najczęściej fibroblastów). Kardiomiocyty uzyskuje się przez traktowanie iPSC mieszaniną inhibitorów i induktorów szlaków sygnałowych w odpowiednich odstępach czasowych. Po 14-20 dniach uzyskane zostają komórki o fenotypie kardiomiocytów, które wykazują rytmiczne skurcze. Stanowią one wysoce zaawansowany model laboratoryjny komórek serca.

Zróżnicowane komórki będą następnie traktowane wybranymi cytokinami. Wpływ cytokin zostanie oceniony z wykorzystaniem nowoczesnych technik obrazowania (mikroskopia konfokalna, holograficzna), technikami profilowania metabolicznego oraz cytometrią przepływową. Pozwoli to ocenić, w jaki sposób wybrane cytokiny oddziałują na morfologię, metabolizm czy żywotność komórek. Dodatkowo poddana zostanie ocenie ekspresja genów w badanych komórkach. Dzięki analizie komputerowej uzyskanych wyników wytypowane zostaną geny, których ekspresja uległa zmianie w największym stopniu. Następnie ekspresja genów wytypowanych w warunkach *in vitro* zostanie oceniona w wycinkach biopsji mięśnia sercowego chorych. Pozwoli to ocenić, czy obserwacje laboratoryjne korelują ze zmianami molekularnymi w komórkach pacjentów. Zbadany zostanie również związek ekspresji tych genów ze stanem klinicznym i rokowaniem pacjenta.

Przeprowadzone badania pozwolą lepiej zrozumieć mechanizmy leżące u podstaw zapalenia mięśnia sercowego, a przez to opracować lepsze schematy diagnostyki i leczenia.