

Niewydolność serca (HF) jest postępująca choroba powodująca przewlekłą niepełnosprawność, wymagającą częstych hospitalizacji i ostatecznie prowadzącą do śmierci. Doświadcza jej około 60 mln ludzi na świecie. Rozróżnia się podtyp niewydolności z obniżoną frakcją wyrzucania lewej komory (HFrEF) i z zachowaną frakcją (HFpEF). W pierwszym podtypie dominują zaburzenia skurczu, w drugim natomiast zdolność do generacji skurczu jest zachowana, a dochodzi do zaburzeń rozkurczu mięśnia sercowego. HFpEF dotyka najczęściej osób starszych, otyłych, z cukrzycą typu 2, w tym znacznie kobiet niż mężczyzn. Rokowanie w obu podtypach choroby jest złe. Jednak podczas gdy w HFrEF wdrożono do powszechnego użycia leki, co do których w randomizowanych badaniach wielośrodkowych wykazano redukcję śmiertelności i hospitalizacji, nie ma skutecznych metod redukujących śmiertelność i chorobowość w HFpEF, a leczenie polega jedynie na łagodzeniu objawów.

Pewne nadzieje wiąże się obecnie z inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego w kanalikach nerkowych (SGLT2). Ostatnio wykazano, że inhibitory SGLT2 skutecznie obniżają śmiertelność i chorobowość w HFrEF, zarówno u pacjentów z cukrzycą, jak i bez cukrzycy. W jednym badaniu wykazano, zmniejszenie częstości hospitalizacji również u pacjentów z HFpEF, co stymuluje do dalszych badań nad optymalizacją leczenia inhibitorami SGLT2 u tych pacjentów w celu osiągnięcia redukcji śmiertelności. Mechanizmy działania inhibitorów SGLT2 w HF są bardzo słabo poznane, szczególnie ich pozanerkowe działanie na mięsień sercowy. Nie wiadomo również, czy w przypadku HFpEF korzystniejsze będzie blokowanie SGLT2, czy też jednoczesne blokowanie SGLT2 w nerkach i SGLT1 w mięśniu sercowym potencjalnie wpływając na wewnątrzkomórkowe stężenie Na^+ i Ca^{2+} oraz stopień włóknienia, oba czynniki silnie determinujące sprawność rozkurczu.

Stąd celem naszego projektu jest szczegółowe zbadanie wpływu wybiórczego blokowania SGLT2 i jednoczesnego blokowania SGLT2/SGLT1 na rozwój HF i podatność arytmiczną w szczurzym modelu HFpEF. Chcemy również po raz pierwszy zbadać kompleksowo wpływ flozyn na poszczególne etapy rozkurczu w tym na szybkość eliminacji Ca^{2+} z cytoplazmy po skurczu, funkcję białek aparatu kurczliwego i białek cytoszkieletu komórkowego oraz ilość i kompozycję macierzy zewnątrzkomórkowej. W celu identyfikacji mechanizmu działania flozyn chcemy również sprawdzić, czy korzystne działanie flozy wynika przynajmniej częściowo z ich wpływu na inne niż SGLT1 transportery Na^+ i Ca^{2+} w kardiomiocytach, takie jak kanały Ca^{2+} typu L, wymiennik Na^+/H^+ (NHE-1), czy wymiennik $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NCX). Dodatkowo chcemy sprawdzić czy zaburzenia rozkurczu w HFpEF mają taki sam przebieg i stopień nasilenia u osobników płci męskiej i żeńskiej i czy leczenie flozynami jest podobnie skuteczne u obu płci. Badania przeprowadzimy w szczurzym modelu HFpEF, z towarzyszącymi zaburzeniami metabolicznym (otyłe szczury ZSF-1 obu płci, w tym samice z normalnym cyklem hormonalnym i po owariektomii) *in vivo*, *ex vivo* (perfundowany mięsień sercowy) i *in vitro* (izolowane kardiomiocyty).

Zakładamy, że w HFpEF korzystniejsze będzie jednoczesne blokowanie SGLT2 i SGLT1 niż selektywne blokowanie SGLT2. Przypuszczamy również, że korzystne działanie flozyn wynika częściowo z bezpośredniego wpływu na transportery zaangażowane w wewnątrzkomórkowy obieg Na^+ i Ca^{2+} w kardiomiocytach, szczególnie na NHE-1. Mamy nadzieję, że realizacja projektu odpowie na pytania jaka strategia terapeutyczna przy użyciu flozyn i inhibitorów NHE-1 jest najbardziej skuteczna w HFpEF, które z etapów rozkurczu ulegają poprawie w wyniku leczenia, a które wymagają dalszej korekty oraz czy sposób leczenia powinien być taki sam u obu płci.

Uważamy, że odpowiedź na te pytania jest szczególnie ważna, ponieważ w obliczu starzejących się społeczeństw oraz w związku z epidemią otyłości i cukrzycy typu 2 liczba chorych z HFpEF będzie lawinowo rosła. Ponadto, ze względu na dłuższy czas życia, będą wśród nich przeważać kobiety. W dobie spersonalizowanej medycyny każdy chory powinien otrzymać skuteczne leczenie zależne od jego stanu chorobowego i płci.