

W warunkach fizjologicznych w ludzkim sercu węzeł przedsionkowo-komorowy (AVN) jest jedyną ścieżką przewodzenia impulsu między przedsionkami i komorami serca. Kluczowa rola węzła w przewodzeniu oznacza, że każda dysfunkcja w tym obszarze może prowadzić do zaburzeń przewodzenia i być źródłem arytmii, zarówno w formie bloków przewodzenia jak i przyspieszonych rytmów. Niewydolność serca jest ciężkim stanem patologicznym, w którym serce nie jest w stanie zapewnić wystarczającego rzutu, potrzebnego do spełnienia wymagań metabolicznych organizmu. Wiąże się to z wysoką chorobowością i śmiertelnością. Dysfunkcja AVN i idące za tym arytmie są często obserwowane u pacjentów z niewydolnością serca, przy czym u około 50% pacjentów obserwujemy spowolnienie przewodzenia przez węzeł i bloki przedsionkowo-komorowe, będące istotnym czynnikiem ryzyka nagłej śmierci sercowej. Pacjenci z niewydolnością serca z chorym AVN mają gorsze rokowanie pod względem czasu przeżycia, konieczności pilnego przeszczepu oraz hospitalizacji. Wykazano, że w niewydolności serca w tkankach AVN zachodzi powszechny remodeling genów, który może przyczyniać się do dysfunkcji przewodzenia w węźle. Chociaż nasza wiedza na temat struktury i funkcji samego węzła znacznie wzrosła w ciągu ostatnich kilku dekad, to wiele aspektów w tej dziedzinie wciąż pozostaje niejasnych lub nieodkrytych. Możemy znaleźć luki w wiedzy zarówno z zakresu fizjologii AVN, jak i struktury oraz funkcji węzła w stanach chorobowych (niewydolność serca). Ponadto zdecydowaną większość badań eksperymentalnych przeprowadzono tylko na modelach zwierzęcych, a nie na tkankach ludzkich, zatem zdobyta w ten sposób wiedza nie w pełni odpowiada zjawiskom obserwowanym u ludzi.

Celem naukowym tego projektu jest zidentyfikowanie kluczowych morfologicznych, proteomicznych i genomicznych dysfunkcji ludzkiego AVN, które występują w schyłkowej niewydolności serca. Badanie zostanie przeprowadzone na podstawie porównawczych ocen próbek pobranych z ludzkich serc niezmienionych strukturalnie oraz niewydolnych narządów eksplantowanych podczas operacji przeszczepu serca (etiologia niedokrwienna i nie-niedokrwienna). Próbkę zostaną poddane skanowaniu mikro-tomograficznemu z późniejszą oceną morfometryczną, histologiczną oraz immunofluorescencyjną. Następnie materiał zostanie poddany analizom proteomicznym (iTRAQ i Western blot) oraz genomicznym (sekwencjonowanie następnej generacji mRNA i małych RNA), które zostaną zakończone kompleksowymi analizami bioinformatycznymi i walidacją funkcjonalną.

Proponowany projekt będzie wysoce innowacyjnym i najbardziej złożonym badaniem dotyczącym kluczowych dysfunkcji morfologicznych, proteomicznych i genomicznych ludzkiego AVN w niewydolności serca o różnej etiologii. Najważniejsze innowacje projektu obejmują: (1) wykorzystanie tkanki ludzkiej, a nie modelu zwierzęcego, (2) wykorzystanie mikrotomografii do ukazania szczegółowego, trójwymiarowego obrazu struktury AVN, (3) dostarczenie porównawczych ocen profilu proteomicznego AVN w warunkach fizjologicznych i w niewydolności serca, (4) wykorzystanie sekwencjonowania następnej generacji mRNA i małych RNA do dostarczenia porównawczych profili genomowych AVN w warunkach fizjologicznych i w niewydolności serca oraz (5) identyfikację kluczowych szlaków metabolicznych dla AVN, które są zmienione w schyłkowej fazie niewydolności serca (w tym: białka, mRNA, małe RNA, mikro-RNA, czynniki transkrypcyjne i kanały jonowe).

Lepsze zrozumienie mechanizmów morfologicznych i molekularnych zachodzących w elementach układu bodźcotwórczo-przewodzącego serca może przyczynić się do rozwoju leczenia zaburzeń rytmu. Choć istnieją obecnie opcje terapeutyczne mogące przezwyciężyć skutki dysfunkcji tego układu (farmakoterapia, urządzenia wszczepialne, zabiegi elektrofizjologiczne), to sama przyczyna zaburzeń jest w większości niemożliwa do usunięcia. Dlatego też opracowanie terapii, które odwracają dysfunkcyjną przebudowę tkanki lub zapobiegają wystąpieniu tych zmian stanowią obiecujący kierunek badań.