

Mitochondrialne działania flozyn w komórkach śródbłonka – nowe podejście do prewencji, diagnostyki i terapii niewydolności serca

Choroby sercowo-naczyniowe, zwłaszcza niewydolność serca (NS), są główną przyczyną śmiertelności w krajach rozwiniętych. Dysfunkcja zarówno dużych, jak i małych naczyń krwionośnych wyprzedza rozwój NS, prowadząc do zmniejszonego dostarczenia tlenu do komórek serca. Są tego dwie główne przyczyny: 1) miażdżycza tętnic prowadząca do zmniejszenia światła naczynia poprzez odkładanie lipidów oraz 2) dysfunkcja mikrokrążenia związana ze zmianami strukturalnymi i funkcjonalnymi małych naczyń krwionośnych. Dysfunkcja śródbłonka, będącego pojedynczą warstwą komórek wyściełających naczynia, leży u podstaw obu tych stanów, występując wcześniej niż uszkodzenie komórek mięśnia sercowego w NS. Zrozumienie mechanizmów dysfunkcji śródbłonka (ED) ma zatem kluczowe znaczenie dla prewencji i terapii NS oraz wielu innych patologii sercowo-naczyniowych.

Najnowsze wyniki badań wskazują, że funkcja naczyń krwionośnych jest uzależniona od mitochondriów komórek śródbłonka. Mitochondria stanowią główne źródło produkcji energii w postaci adenozyntroójfosforanu (ATP), który w komórkach śródbłonka stymuluje 1) syntezę tlenku azotu (NO), kluczowej cząsteczki odpowiedzialnej za napięcie naczyniowe oraz 2) tworzenie nowych naczyń krwionośnych. Dlatego poprawa funkcji śródbłonka poprzez modulację bioenergetyki komórki może opóźnić postęp NS.

W ostatnim czasie wykazano, że flozyny (inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2), będące lekami przeciwcukrzycowymi, zmniejszają śmiertelność sercowo-naczyniową niezależnie od występowania cukrzycy. Jednak mechanizmy ich korzystnego działania nie są w pełni poznane. Wydaje się, że oprócz obniżania poziomu glukozy we krwi na skutek hamowania jej zwrotnego wchłaniania w nerkach, flozyny mogą wykazywać efekty zależne od transportu sodu oraz regulować produkcję energii w miocytach serca. Niejasne pozostają jednak efekty i mechanizmy ich działania na śródbłonek.

Dlatego projekt ten ma na celu zbadanie, w jaki sposób flozyny wpływają na bioenergetykę i funkcje komórek śródbłonka, oraz czy modulowanie tych procesów może przynieść korzyści w zapobieganiu i leczeniu dysfunkcji makro- i mikrokrążenia, co ostatecznie spowolni rozwój NS i wspomogę jego regenerację.

Do badań włączeni zostaną pacjenci z NS oraz eksperymentalne modele komórkowe i zwierzęce. Techniki badawcze, w tym analityczne, mikroskopowe i molekularne, zostaną wykorzystane do oceny efektów i mechanizmów działania flozyn. Pacjenci z NS przed i po 3-miesięcznej terapii flozynami zostaną poddani ocenie funkcji makro- i mikrokrążenia oraz stanu śródbłonka z zastosowaniem nieinwazyjnego fluorescencyjnego testu skórniego w połączeniu z analizą krążących parametrów dysfunkcji śródbłonka, mitochondriów oraz stresu oksydacyjnego. Te interdyscyplinarne badania zostaną przeprowadzone przez zespół badawczy z Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, Centrum Kształcenia Podyplomowego w Warszawie i Uniwersytetu Gdańskiego, we współpracy z Narodowym Instytutem Kardiologii im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie, Uniwersytetem Federico II w Neapolu, oraz Uniwersytetem w Grenoble. Wiedza zdobyta w ramach projektu dostarczy unikalnych informacji na temat podstawowych aspektów bioenergetyki śródbłonka wraz ze wskazaniem celów terapeutycznych opóźniających rozwój NS i wspomagających jego regenerację. Przeprowadzone badania pozwolą stwierdzić czy nowe leki mogą być kandydatami do celowania w mitochondria śródbłonka. Ponadto opracowanie nowego nieinwazyjnego testu do oceny kondycji śródbłonka pozwoli na wczesną diagnostykę i monitorowanie NS oraz wielu innych zależnych od śródbłonka patologii.