

Zapalenie mięśnia sercowego to poważna choroba sercowo-naczyniowa. Może być spowodowana infekcjami bakteryjnymi, pasożytniczymi lub wirusowymi, również poprzez zakażenie COVID-19. Zapalenie mięśnia sercowego może mieć również swoje przyczyny w autoimmunizacji. Choroba często prowadzi do kardiomiopatii rozsztrzeniowej i uszkodzenia mięśnia sercowego. Diagnozę choroby utrudniają jej niespecyficzne objawy oraz inwazyjna biopsja endomiokardium. Dodatkowo, nieznane są molekularne mechanizmy choroby oraz jej progresji.

Metformina jest lekiem powszechnie stosowanym w leczeniu cukrzycy typu 2. Niewiele wiadomo o możliwym potencjalnym zastosowaniu metforminy w leczeniu zapalenia mięśnia sercowego. Choć niedawne badania pokazują kardioprewencyjne działanie metforminy w przebiegu zapalenia mięśnia sercowego, nieznane są mechanizmy sterujące tym procesem. Nasze wstępne wyniki badań pokazują, że w mysim modelu autoimmunizacyjnego zapalenia mięśnia sercowego metformina odgrywa kluczową rolę w ochronie mięśnia sercowego przed stanem zapalnym. Pokazaliśmy, że podawanie myszom metforminy po indukcji autoimmunizacyjnego zapalenia mięśnia sercowego, poprawia funkcję serca tych zwierząt i zmniejsza odczyn zapalny. Postulujemy, że metformina może być stosowana jako lek w prewencyjnym podaniu przeciwko zapaleniu mięśnia sercowego oraz że może być podana jako terapeutyk, co w konsekwencji może spowolnić rozwój choroby lub jej progresję. Nadrzędnym celem projektu jest zrozumienie molekularnych mechanizmów działania metforminy i procesów metabolicznych na które lek oddziałuje w przebiegu autoimmunizacyjnego zapalenia mięśnia sercowego. W tym celu proponujemy wielokierunkowe badania, aby opisać kardioprewencyjne i terapeutyczne działanie metforminy. Zbadamy na poziomie pojedynczej komórki w jaki sposób działanie metforminy jest regulowane oraz ocenimy czy są obecne w krwi oraz w mięśniu sercowym nowe biomarkery, które mogłyby być używane do monitorowania progresji choroby a których poziom zmienia się po podaniu metforminy. Tym samym opiszemy szczegółowo mechanizm działania metforminy w przebiegu zapalenia mięśnia sercowego i zaproponujemy kilka nowych molekularnych mediatorów tych kompleksowych procesów.

Aby zaadresować naukowe cele tego projektu użyjemy metod zarówno podstawowych jak i najbardziej zaawansowanych metod takich jak transkryptomika pojedynczej komórki, transkryptomika przestrzenna czy metabolomika. Z wykorzystaniem tych technik opiszemy działanie metforminy na poziomie pojedynczej komórki, będziemy w stanie zidentyfikować zarówno pojedyncze molekuly jak i szczegółowo opisać populacje komórkowe na które działa lek, co jest niebywałą przewagą nad obecnie stosowanymi metodami biologicznymi.

Ten projekt badawczy będzie mieć duży wpływ na rozwój medycyny i z całą pewnością poprowadzi do dalszych badań nad możliwym wykorzystaniem tego leku w chorobach sercowo-naczyniowych. Ze względu na ograniczenia w dostępnych metodach leczenia zapalenia mięśnia sercowego poszukiwanie nowych biomarkerów i terapii jest uzasadnione. Metformina jest lekiem powszechnie stosowanym doustnie, plejotropowym, o wielu niezbadanych potencjalnych zastosowaniach. Wpływ metforminy na zapalenie mięśnia sercowego nie jest znany. Nie są też znane mechanizmy to kontrolujące. W ramach tego projektu odpowiemy kompleksowo na pytanie jak metformina działa na przebieg zapalenia mięśnia sercowego, jakie ścieżki sygnalizacji komórkowej są odpowiedzialne za obserwowany efekt oraz jakie nowe cząsteczki mogą być wykorzystywane jako potencjalne biomarkery przebiegu choroby lub jej wstępnej diagnozy.

Zrozumienie molekularnych mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój zapalenia mięśnia sercowego i progresji do kardiomiopatii rozsztrzeniowej oraz poznanie roli metforminy jako potencjalnego leku w tych schorzeniach przyczyni się nie tylko do poszerzenia naszej wiedzy ale, przede wszystkim do rozwoju nowych metod terapeutycznych. Podsumowując, finansowanie z Narodowego Centrum Nauki pomoże w odpowiedzi na kilka bardzo ważnych pytań badawczych i w przyszłości pomoże w rozwoju nowych metod i terapii. Ponadto, członkowie zespołu będą mogli doskonalić swój warsztat badawczy poprzez ulepszenie już rozwiniętych technologii (opcja *CITEseq* do sekwencjonowania RNA na poziomie pojedynczej komórki) jak również rozwijanie nowych metod badawczych, które nie były uprzednio wykorzystywane w badaniach nad zapaleniem mięśnia sercowego.