

Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF) i zaburzeniami funkcji rozkurczowej mięśnia sercowego stanowi w krajach rozwiniętych ponad połowę wszystkich przypadków niewydolności serca (HF). HFpEF dotyczy w szczególności osób z cukrzycą typu 2, nadciśnieniem, zespołem metabolicznym, otyłych, w podeszłym wieku, w tym częściej kobiet niż mężczyzn. W ostatnich latach liczba pacjentów z HFpEF dynamicznie wzrasta, a w obliczu starzejących się społeczeństw oraz narastającej epidemii otyłości, trend ten wydaje się trudny do zahamowania.

W przeciwieństwie do niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF), HFpEF charakteryzuje się znaczną heterogennością kliniczną, zróżnicowaną etiologią oraz brakiem skutecznych strategii terapeutycznych. Aktualne zalecenia światowych towarzystw kardiologicznych dotyczące leczenia HFpEF obejmują stosowanie inhibitorów SGLT2 jako terapii pierwszego rzutu. Wykazano, że leki te redukują liczbę hospitalizacji, jednak ich wpływ na śmiertelność jest niewielki. W zależności od obecności chorób współistniejących (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2, migotanie przedsionków) u pacjentów z HFpEF stosuje się również antagonistów receptora mineralokortykoidowego, inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron, a także β -blokerów. Dodatkowo, zalecenia obejmują leczenie niefarmakologiczne, takie jak rehabilitacja kardiologiczna oraz redukcja masy ciała. Coraz więcej uwagi, zgodnie z wytycznymi WHO, poświęca się również wpływowi stosowanych terapii na jakość życia pacjentów z chorobami przewlekłymi. Głównym czynnikiem wpływającym na jakość życia w HFpEF jest ograniczona tolerancja wysiłku, wynikająca nie tylko z niewydolności serca, lecz także z towarzyszącej jej patologicznej przebudowy mięśni szkieletowych. Kolejnym istotnym czynnikiem obniżającym jakość życia są zaburzenia funkcji poznawczych, które występują u 25–50% pacjentów z HFpEF oraz depresja stwierdzana u 40–70% hospitalizowanych pacjentów z HF.

Obecnie dostępne dla pacjentów z HFpEF terapie nie zapewniają zadowalającej redukcji śmiertelności i poprawy jakości życia. W związku z tym ciągle poszukuje się nowych opcji terapeutycznych o szerokim działaniu ukierunkowanym na przywrócenie prawidłowego profilu metabolicznego pacjentów, a także poprawę ich funkcji motorycznych, kognitywnych i psychicznych.

Ostatnio pojawił się obiecujący cel terapii pacjentów z HFpEF, jakim jest oś czynnika wzrostu fibroblastów 21 (FGF21) i białka β -klotho, której aktywacja w sposób wielokierunkowy korzystnie wpływa na profil metaboliczny, redukuje stres oksydacyjny i stan zapalny w narządach takich jak mózg, serce, nerki i wątroba. Co interesujące, u pacjentów z HFpEF dochodzi do wzrostu stężenia FGF21 we krwi i wykazuje on silną korelację z poziomem NT-proBNP, czułym markera HFpEF. Pomimo to sygnalizacja wewnątrzkomórkowa uruchamiana przez FGF21 jest zahamowana, co sugeruje powstawanie tzw. oporności tkanek, a w szczególności mięśnia sercowego, na FGF21. W tym kontekście podawanie stabilnych analogów FGF21 może przywrócić jego korzystne działanie ochronne. Dotychczas analogi FGF21 wykazały bardzo dobre efekty i profil bezpieczeństwa u pacjentów z cukrzycą typu 2 i niealkoholowym stłuszczeniem wątroby. Ponadto wykazano, że nokaut genu FGF21 nasila dysfunkcję rozkurczową serca u myszy z HFpEF, natomiast zwiększenie poziomu FGF21 poprzez transfekcję wirusową znacząco zmniejsza zaburzenia rozkurczu oraz uszkodzenie mięśnia sercowego w tym modelu. Wyniki te jednoznacznie wskazały na FGF21 jako potencjalny cel terapeutyczny w leczeniu HFpEF. Dotychczas nie badano wpływu podawania stabilnych analogów FGF21 na funkcję mięśnia sercowego, mięśni szkieletowych ani funkcje poznawcze i psychiczne w HFpEF.

W związku z powyższym proponujemy innowacyjny projekt badawczy, **którego celem jest ocena wpływu analogu FGF21 na funkcję mięśnia sercowego, mięśni szkieletowych oraz funkcje poznawcze i psychiczne w kontekście skuteczności leczenia i poprawy jakości życia w mysim modelu HFpEF.** W projekcie zostaną wykorzystane zwierzęta obu płci, w celu zbadania zależności od płci różnic w przebiegu choroby i skuteczności jej leczenia.

Mamy nadzieję, że wyniki proponowanego projektu przyczynią się do opracowania skuteczniejszych metod leczenia HFpEF, które poprawi nie tylko rokowanie, ale także jakość życia pacjentów obu płci.