

Tytuł projektu:***“Mechanizmy i potencjał terapeutyczny blokowania SGLT2/SGLT1 i NHE-1 w szczurzym modelu niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową. Wpływ płci na rozwój dysfunkcji rozkurczowej i skuteczność leczenia”***

Opiekun projektu: prof. dr hab. n med. Urszula Mackiewicz, opiekun pomocniczy: dr n. med. Marta Oknińska, Zakład Fizjologii Klinicznej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego

Projekt NCN OPUS23 - 2022/45/B/NZ5/04073

Kontakt: urszula.mackiewicz@cmkp.edu.pl

Niewydolność serca (HF) jest postępującą chorobą powodującą 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 częściej 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 częstość 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 (flozyny) 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 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 wpływające na wewnątrzkomórkowe stężenie Na^+ i Ca^{2+} w kardiomiocytach oraz stopień włóknienia, oba czynniki silnie determinujące sprawność rozkurczu. Stąd, celem projektu jest szczegółowe zbadanie wpływu wybiórczego blokowania SGLT2 i jednoczesnego blokowania SGLT2/SGLT1 na rozwój HF i podatność arytmiczną w szczurzym modelu HFpEF. Projekt zakłada kompleksowe zbadanie wpływu 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 strukturę macierzy zewnątrzkomórkowej. W celu identyfikacji mechanizmu działania flozyn zostanie również zbadany ich wpływ 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). Zaburzenia rozkurczu mięśnia sercowego w HFpEF i skuteczność ich leczenia za pomocą flozyn zostaną zbadane odrębnie u osobników płci męskiej i żeńskiej. Badania będą prowadzone w szczurzym modelu genetycznie uwarunkowanej 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. Wyzwaniem współczesnej medycyny jest spersonalizowane leczenie dostosowane do stanu chorobowego pacjenta i jego płci.

Główne metody badawcze:

- Badanie echokardiograficzne z funkcją Dopplera
- Cewnikowanie serca
- Rejestracja telemetryczna EKG
- Perfuzja serca metodą Langendorffa
- Izolacja kardiomiocytów
- Rejestracja skurczu kardiomiocytów metodą detekcji krawędzi
- Rejestracja zmian wewnątrzkomórkowego stężenia Ca^{2+} w kardiomiocytach przy pomocy sond fluorescencyjnych (Fura2, Fluo3)
- Ocena proteomiczna i fosfoproteomiczna białek zaangażowanych w rozkurcz mięśnia sercowego (LC-MS/MS)
- Ocena cyklu hormonalnego u samic szczura (cytologia)

Warunki zatrudnienia:

Osoba zakwalifikowana do realizacji projektu zostaje przyjęta do Szkoły Doktorskiej Medycyny Translacyjnej, uzyskuje status doktoranta oraz stypendium doktoranckie z grantu NCN OPUS23 - 2022/45/B/NZ5/04073 (5000 PLN brutto/miesiąc) do momentu zakończenia projektu (48 miesięcy).

Wymagania dla kandydatów:

- tytuł magistra biologii, biotechnologii, analityki medycznej lub pokrewny
- gotowość do pracy ze zwierzętami laboratoryjnymi (szczury, myszy)
- doświadczenie w pracy z izolowanymi komórkami lub z liniami komórkowymi
- znajomość podstawowych technik biologii molekularnej i histologicznych
- komunikatywna znajomość języka angielskiego
- motywacja i zaangażowanie