

STRESZCZENIE

Zgodnie z najnowszymi statystykami WHO, choroby układu sercowo - naczyniowego, są główną przyczyną śmierci, przyczyniającą się do około 18,6 miliona zgonów rocznie. Ze względu na narastający problem, aby zapewnić nowe metody leczenia, kluczowe jest zrozumienie przyczyn chorób i tego, stąd konieczne jest opracowanie odpowiedniego modelu ludzkiego.

Jednym z najbardziej zaawansowanych modeli sercowych jest makroskopowy model serca (ang. Engineered Heart Tissue, EHT) o strukturze i funkcji podobnej do prawdziwej tkanki sercowej. Składa się on z kardiomiocytów, fibroblastów oraz macierzy zewnątrzkomórkowej i umożliwia zaawansowaną ocenę czynności i fizjologii tkanek sercowych in vitro.

W niniejszej pracy skupiliśmy się na realizacji 3 celów: 1) zwiększenia stopnia zaawansowania modelu poprzez utworzenie, komorowo-specyficznego EHT (chEHT, ang. chamber-specific Engineered Heart Tissue), 2) potwierdzeniu przydatności wcześniej opracowanego modelu chEHT do testowania leku (AP14145) o znanej aktywności klinicznej, specyficznej dla przedsionków serca, oraz 3) udowodnieniu wpływu fibroblastów sercowych na różnicowanie kardiomiocytów w kierunku przedsionkowym i komorowym z wykorzystaniem modelu EHT.

Pierwszy etap naszych badań skutkowało opracowaniem metodologii wykorzystania w pełni komorowo-specyficznego modelu tkankowego chEHT, jest on znaczącym postępowaniem w dotychczas wykorzystywanych modelach tkankowych i pozwala na odwzorowanie funkcjonalnych różnic między przedsionkami i komorami serca, w tym częstotliwości czy czasu trwania skurczu.

W drugim etapie, udowodniono, iż przedsionkowy chEHT różni się od komorowego chEHT nie tylko ekspresją genów i parametrami fizjologicznymi, ale również pozwala na różnicowanie funkcjonalne obu typów tkanek. Wykorzystano w tym celu przedsionkowo-specyficzny inhibitor kanałów potasowych zależnych od wapnia – AP14145. Specyficzność przedsionkowa

AP14145 nie została udowodniona w niektórych modelach zwierzęcych, co wskazuje na lepsze odwzorowanie fizjologii serca człowieka przez opracowany model.

Mechanizmy leżące u podstaw terminalnego różnicowania serca człowieka wciąż pozostają niejasne. Jedną z hipotez sugeruje, że kluczową rolę w tym procesie odgrywają fibroblasty sercowe, choć nie zostało to dotychczas udowodnione. Model EHT miał na celu określenie czy fibroblasty sercowe kierunkują końcowe etapy różnicowania kardiomiocytów w podtypy przedsionkowe i komorowe. Podczas naszych badań zaobserwowaliśmy, że fibroblasty przedsionkowe mogą wpływać na różnicowanie i zmieniać charakterystykę kardiomiocytów komorowych w kierunku fenotypu kardiomiocytów przedsionkowych.

Podsumowując, przeprowadzone doświadczenia pozwoliły na opracowanie i zademonstrowanie potencjału komorowo-specyficznego modelu chEHT w badaniach farmakologicznych oraz w badaniach biologii serca. Model EHT zapewnia unikalną platformę do badania mikrośrodowiska komórkowego oraz interakcji międzykomórkowych, wspierając strukturalną i funkcjonalną dojrzałość kardiomiocytów. Nasze wyniki sugerują, że fibroblasty sercowe odgrywają znaczącą rolę w terminalnym różnicowaniu kardiomiocytów, podkreślając znaczenie modelu EHT w poszerzaniu wiedzy na temat rozwoju serca i mechanizmów chorób układu sercowonaczyniowego.