

## **POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU (W JĘZYKU POLSKIM)**

Przewlekła choroba nerek (PChN) jest złożoną symptomatycznie jednostką chorobową, a kumulacja w organizmie toksycznych produktów przemiany materii jest wynikiem trwałego uszkodzenia lub zmniejszenia ilości czynnych nefronów. Szacuje się, że PChN dotyka 12-15% ogólnej populacji, natomiast częstość występowania PChN u osób po 65 roku życia dramatycznie wzrasta i wynosi 25-35%. Jednym z poważniejszych powikłań u pacjentów z PChN są zaburzenia metabolizmu kostnego. Mogą one prowadzić do samoistnych złamań kości, istotnie pogarszając jakość życia, są powodem kalectwa, a także zwiększonej chorobowości i śmiertelności.

W ostatnich latach pojawiły się interesujące obserwacje, które wskazują, że serotonina, potocznie nazywana hormonem szczęścia, może pełnić ważną rolę w procesach zachodzących w tkance kostnej. Serotonina powstaje w naszym organizmie z tryptofanu - jednego z ośmiu aminokwasów egzogennych. Jedynie niewielka ilość tryptofanu (około 1%) jest przekształcana w serotoninę, natomiast ogromna jego większość (około 95%) ulega metabolizmowi szlakiem kinureninowym. Chociaż wiele danych wskazuje na ważną rolę układu kinureninowego w patogenezie PChN, związek pomiędzy zaburzeniami metabolizmu kinurenin a rozwojem osteoporozy w przebiegu PChN nie jest dotychczas znany.

Opisane powyżej dane stały się zatem podstawą do oceny powiązania wybranych produktów degradacji tryptofanu szlakiem kinureninowym (kinureniny i jej bezpośredniego, wysoce reaktywnego biologicznie metabolitu - 3-hydroksykinureniny) z procesami metabolicznymi i biomechaniką kości w doświadczalnej niewydolności nerek. Niewątpliwie, próba powiązania układu kinureninowego z procesami zachodzącymi w tkance kostnej jest całkowicie nowym, wcześniej nie spotykanym w literaturze spojrzeniem na osteoporozę towarzyszącą chorobie nerek.

W niniejszym projekcie zostanie dokonana kompleksowa ocena złożonych mechanizmów jakie prowadzą do zaburzeń gospodarki mineralnej i metabolizmu kostnego w PChN oraz będzie podjęta próba powiązania tych zmian z obwodowym i ośrodkowym układem kinureninowym. Przy użyciu zintegrowanego zestawu – Zwick Roell Z.2.5 zostaną zbadane właściwości biomechaniczne kości. Ponadto będzie dokonana ocena obrotu kostnego na podstawie pomiaru parametrów obrazujących proces tworzenia kości oraz resorpcji tkanki kostnej. Pomiar hormonów calciotropowych odpowie na pytanie dotyczące gospodarki wapniowo-fosforanowej. Z kolei, techniką wysokosprawnej chromatografii cieczowej dokonamy pomiaru w surowicy, homogenacie uzyskanym z tkanki kostnej oraz mózgu stężenia tryptofanu, kinureniny oraz 3-hydroksykinureniny. Ekspresja genów w tkance kostnej dwóch enzymów, które odpowiedzialne są za przemianę tryptofanu w kierunku kinureniny uzupełni pełen obraz badanego szlaku.

Wykorzystanie zintegrowanych technik biomechaniki, biochemii, chemii analitycznej, biologii molekularnej oraz biostatystyki z pewnością dostarczy licznych nowych danych na temat metabolizmu kostnego w przebiegu przewlekłej choroby nerek w świetle kinurenin. Zaproponowane do realizacji doświadczenia mogą przyczynić się do rozwoju nowych strategii postępowania zarówno w diagnostyce, profilaktyce, jak też terapii osteoporozy u pacjentów z PChN.