

Choroby serca i naczyń krwionośnych są odpowiedzialne za 40-50% liczby zgonów, przez co są zaliczane do chorób cywilizacyjnych XXI wieku. Badania nad poszukiwaniem molekularnych podstaw powstawania chorób sercowo-naczyniowych u ludzi trwają już od wielu lat, a mimo to ich mechanizmy wciąż pozostają nie w pełni wyjaśnione. Szczególnie mało wiadomo na temat podłoża przyspieszonego rozwoju miażdżycy w trakcie progresji przewlekłej choroby nerek (ang. chronic kidney disease, CKD). CKD charakteryzuje się długotrwałą i nieodwracalną utratą funkcji nerek, a najczęstszymi przyczynami tego schorzenia są nadciśnienie tętnicze oraz cukrzyca. Częstość występowania CKD w Polsce sięga 16%, a w USA i na świecie około 11% populacji ogólnej. Co więcej, chorzy na CKD są szczególnie narażeni na ryzyko miażdżycy oraz komplikacje sercowo-naczyniowe, takie jak zawał czy udar, a poziom tego ryzyka wzrasta wraz z postępowaniem choroby. Jednak w odróżnieniu od „klasycznej” miażdżycy, niezwiązanej z chorobą nerek, pacjenci z CKD często nie wykazują typowych czynników ryzyka takich jak otyłość czy wysoki poziom cholesterolu. W takich sytuacjach niezwykle trudne jest zwłaszcza leczenie, ponieważ leki mające na celu obniżenie poziomu cholesterolu są nieefektywne w redukowaniu poziomu ryzyka zawału czy udaru, szczególnie w przypadku chorych z zaawansowaną niewydolnością nerek.

Ponieważ zarówno miażdżycy jak i CKD to powszechnie występujące schorzenia, a odsetek zachorowań systematycznie wzrasta, dlatego też ogromne znaczenie ma pogłębianie naszej wiedzy na temat mechanizmów molekularnych obu chorób. Celem projektu jest wyjaśnienie podłoża przyspieszonej miażdżycy u chorych z CKD oraz chorych na „klasyczną” miażdżycę niezwiązaną z dysfunkcją nerek, ze szczególnym uwzględnieniem mechanizmów udziału stanu zapalnego, układowych reakcji immunologicznych oraz stresu oksydacyjnego. Zaproponowane przez nas badania mają charakter nowatorski, a proponowana metodyka oparta jest o bardzo nowoczesne rozwiązania. Zaproponowane badania pozwolą nam odpowiedzieć na pytanie, dlaczego pacjenci z CKD narażeni są na przyspieszony rozwój miażdżycy oraz zwiększone ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych oraz czym różni się molekularny mechanizm „klasycznej” miażdżycy od tej związanej z CKD. Chcemy również zrozumieć, jakie zmiany zachodzą w patofizjologii obu chorób wraz z postępowaniem choroby. Wyjaśnimy czy te same modulatory zapalne uczestniczą w patofizjologii obu chorób oraz jakie zmiany zachodzą w komórkach krwi obwodowej oraz komórkach naczyń krwionośnych w wyniku rozwoju miażdżycy zarówno związanej jak i niezwiązanej z chorobą nerek. Dowiemy się jak reagują zdrowe komórki naczyń krwionośnych na skutek zadziałania na nie zwiększonego stężenia toksyn mocznicowych i innych niepożądanych komponentów obecnych w patologicznej surowicy krwi pochodzącej od pacjentów z CKD lub CVD. Wreszcie określimy czy obserwowane zmiany mają odzwierciedlenie w składzie blaszek miażdżycowych w zaawansowanej miażdżycy związanej oraz niezwiązanej z chorobą nerek. Wyniki uzyskane w ramach realizacji niniejszego projektu wpłyną istotnie na poszerzenie wiedzy o mechanizmach rozwoju miażdżycy oraz zaburzeniach funkcjonowania nerek w CKD i CVD oraz dostarczą informacji na temat nowych, potencjalnych biomarkerów diagnostycznych CKD. Na podstawie uzyskanych danych zbudowany zostanie model opisujący szlaki sygnałowe oraz mechanizmy molekularne biorące udział w rozwoju obu chorób.