

Cukrzyca jako czynnik przyspieszający progresję stenozy aortalnej: nowe mechanizmy molekularne

Liczne doniesienia pokazują, że patomechanizmy miażdżycy i stenozy aortalnej cechuje wiele podobieństw dotyczących m.in. miejscowego zapalenia z naciekiem makrofagów i aktywacją czynników układu krzepnięcia, jak również czynników ryzyka, np. cukrzyca. Badania na temat molekularnych mechanizmów prowadzących do rozwoju miażdżycy wskazują, że kumulacja zaawansowanych produktów końcowych glikacji (AGEs, *advanced glycation end-products*) wraz ze zwiększonym stresem oksydacyjnym i nasilonym stanem zapalnym są zaangażowane w rozwój choroby, w szczególności u pacjentów z cukrzycą. Czynniki metaboliczne, takie jak podwyższone stężenie wolnych kwasów tłuszczowych, wysoki poziom glukozy lub AGEs indukują reaktywne formy tlenu w komórkach naczyniowych prowadząc do ciągłego tworzenia AGE i aktywacji genów cytokin prozapalnych, co ma kluczowe znaczenie podczas tworzenia się płytek miażdżycowych. Niestety niewiele wiadomo na temat wpływu cukrzycy i AGE na stenozę aortalną mimo stwierzonego wpływu cukrzycy na miażdżycę tętnic wieńcowych.

Podstawą naszych hipotez jest fakt, iż podobnie jak w miażdżycy tętnic, hiperglikemia może prowadzić do glikacji białek zastawek, nasilać procesy zapalne w obrębie zwężonych zastawek stenotycznych i indukować stres oksydacyjny, co z kolei może prowadzić do zwłóknienia i masowego wapnienia zastawek. Na podstawie dostępnej wiedzy i wstępnych badań naszego zespołu, sformułowano **cel planowanych eksperymentów, którym jest wielokierunkowa ocena mechanizmów molekularnych leżących u podstaw wpływu hiperglikemii na stan zapalny i kalcyfikację zastawek aortalnych u chorych ze stenozą aortalną**. Przypuszczamy, że zwiększona akumulacja AGE związana z hiperglikemią i wzrost ekspresji receptora dla AGE (RAGE, *receptor for advanced glycation end products*) u chorych ze stenozą aortalną i współistniejącą cukrzycą mogą być odpowiedzialne za przyspieszone wapnienie zastawki przez aktywację szlaku NFκB/kinaz MAP i glikację białek podporowych (kolagen, elastyna, laminina) oraz białek macierzy zewnątrzkomórkowej. Jednocześnie hiperglikemia może prowadzić do aktywacji komórek śródmiaższowych zastawki przez aktywację szlaku AGE/RAGE, zwiększając tym samym produkcję reaktywnych form tlenu co z kolei prowadzi do szybszego włóknienia i wapnienia zastawek. Również wyższa ekspresja czynnika tkankowego w obrębie stenotycznych zastawek aortalnych u pacjentów z cukrzycą w porównaniu do tych z izolowaną stenozą może przyspieszać degenerację płatków zastawek.

Niniejszy projekt pozwoli zbadać wpływ hiperglikemii i skutków glikacji na biologię zastawek aortalnych, zarówno na poziomie komórek (hodowle *in vitro*) jak i tkanek (badanie *in loco*) za pomocą najnowocześniejszych technik w tym mikroskopii Ramanowskiej, analizy cytometrycznej, immunofluorescencji czy Real time PCR. Doświadczenia będą przeprowadzone na krwi ok. 150 chorych pacjentów ze stenozą aortalną z/bez cukrzycy. Komórki interstycjalne zastawki aortalnej usunięte podczas operacji zostaną poddane hodowli *in vitro*.

Weryfikacja podanych hipotez może prowadzić do zdobycia nowej wiedzy na temat zależności między zaburzeniami glikemii, stanem zapalnym i prozakrzepowym a wapnieniem zastawki aortalnej. Wiedza ta może przyczynić się do wdrożenia nowych terapii farmakologicznych stenozy aortalnej.