

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Przewlekła choroba nerek (PChN) występuje w ogólnej populacji z częstotliwością 12-15%, natomiast u osób po 65. roku życia znacznie się zwiększa i wynosi 25-35%. Zaburzenia mineralizacji kości prowadzące do złamań są częstym następstwem PChN i przyczyniają się nie tylko do zwiększenia chorobowości i śmiertelności dotkniętych nią osób, ale również do wzrostu kosztów leczenia tych pacjentów. Zmiany kostne występujące w PChN wraz z towarzyszącymi zaburzeniami biochemicznymi i zwapnieniami tkanek miękkich, w tym naczyń krwionośnych, określane są obecnie jako CKD-MBD – *Chronic Kidney Disease – Mineral Bone Disorders* (zaburzenia mineralne i kostne u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek).

Kalcyfikacja naczyń krwionośnych (VC) obecnie uważana jest za jedną z wiodących przyczyn występowania choroby sercowo-naczyniowej wśród pacjentów z PChN, natomiast ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u tych pacjentów jest kilkukrotnie wyższe w porównaniu z populacją ogólną i zwiększa się wraz ze stopniem niewydolności nerek. Proces kalcyfikacji zaczyna się już we wczesnych stadiach PChN i występuje u ponad 50% dializowanych pacjentów. Kalcyfikacja naczyń w przeszłości uważana była za statyczny, bierny proces polegający na odkładaniu się w ścianie naczynia wapnia i fosforanów. Obecnie wiadomo, że jest to niezwykle skomplikowany, dobrze zorganizowany proces na który wpływa wiele aktywnych mechanizmów komórkowo-tkankowych oraz molekularnych. Badania z ostatnich lat wykazały wiele podobieństw z procesami zachodzącymi w tkance kostnej. Chociaż patogenezę kalcyfikacji nie została dotąd dokładnie poznana, uważa się, że proces ten w głównej mierze jest wynikiem zaburzeń równowagi między jego promotorami a inhibitorami.

Niedawno przeprowadzone badania wskazują, iż jednym z kluczowych ogniw patologicznej kalcyfikacji naczyń jest osteoprotegeryna (OPG) i jej ligandy: RANKL (*receptor activator of nuclear factor NF- κ B ligand*) i TRAIL (*tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand*). Główną funkcją układu OPG/RANKL/TRAIL jest regulacja procesów związanych z przebudową tkanki kostnej. Fizjologiczna rola wspomnianego układu wykracza jednak poza funkcję czynników regulujących metabolizm kostny - jest on jednocześnie kluczowym regulatorem wapnienia naczyń krwionośnych. Aktualny stan wiedzy na temat roli OPG i jej ligandów w procesie kalcyfikacji nie dostarcza jednak jednoznacznych informacji. Przeprowadzone w ostatnich latach badania *in vitro* oraz *in vivo* na zwierzętach sugerują, że OPG pełni raczej ochronną rolę w stosunku do ścian naczyń krwionośnych. Jednocześnie badania kliniczne wskazują na związek pomiędzy podwyższonym stężeniem OPG w surowicy, a nasileniem procesu kalcyfikacji naczyń krwionośnych i jego następstwami - częstym występowaniem choroby niedokrwiennej mięśnia sercowego, udaru mózgu oraz zwiększonym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród pacjentów z PChN. Podobne rozbieżności istnieją w pracach dotyczących roli RANKL w procesie kalcyfikacji naczyń. Znaczenie TRAIL w procesie VC w PChN jest również jak dotąd nieznane – w jedynej pracy dotyczącej tego tematu zaobserwowano obniżone stężenie tej cytokiny w surowicy pacjentów hemodializowanych, ale nie wykazano związku pomiędzy TRAIL a stopniem kalcyfikacji naczyń.

Zaplanowane badania mają na celu jednoznaczne określenie roli, jaką pełnią OPG i jej ligandy w procesie kalcyfikacji w PChN. Precyzyjne określenie mechanizmu działania powyższych cytokin w złożonym procesie kalcyfikacji oraz zbadanie molekularnych zmian zachodzących w naczyniach krwionośnych w przebiegu PChN może przyczynić się do wyjaśnienia obserwowanych we wcześniejszych badaniach rozbieżności związanych z działaniem tego układu. Badania będą przeprowadzone na dwóch eksperymentalnych modelach przewlekłej niewydolności nerek u szczura. Zaplanowany eksperyment będzie uwzględniał różny stopień zaawansowania PChN (umiarkowany w modelu indukowanym chirurgicznie; ciężki w modelu indukowanym dietą), dynamikę procesu kalcyfikacji w przebiegu PChN (pobieranie materiału biologicznego w kilku punktach czasowych) oraz pozwoli na obserwowanie naturalnego przebiegu procesu kalcyfikacji (bez stosowania standardowej farmakoterapii u pacjentów). Mamy nadzieję, że tak skonstruowany projekt stworzy realną szansę na znalezienie odpowiedzi na pytanie **czy OPG chroni naczynia przed kalcyfikacją czy wręcz przeciwnie, sprzyja temu procesowi?**

Dzięki zintegrowaniu technik biologii molekularnej, biochemii, chemii analitycznej oraz biostatystyki zostanie pozyskana duża ilość niezwykle istotnych danych, które mogą przyczynić się do lepszego zrozumienia roli OPG i jej ligandów w procesie kalcyfikacji w przebiegu PChN. Mamy nadzieję, że uzyskane wyniki będą też miały pewne znaczenie praktyczne, które pozwoli na wykorzystanie uzyskanej w projekcie wiedzy w opracowaniu nowych strategii terapeutycznych, służących przeciwdziałaniu kalcyfikacji lub leczeniu jej następstw w grupie pacjentów dotkniętych PChN.