

Problem, który wciąż nurtuje nie tylko świat nauki, ale i środowisko klinicystów zajmujących się pacjentami z rozpoznaną cukrzycą, to zrozumienie mechanizmów przyczyniających się do rozwoju tzw. „oporności na aspirynę” u tych chorych. Nie jest to problem trywialny, biorąc pod uwagę częstość występowania powikłań cukrzycowych dotyczących układu sercowo-naczyniowy. Próby obniżenia skutków tych zmian, jak i cała terapia profilaktyczna, bazują najczęściej na stosowaniu leków przeciwplatek, ponieważ w cukrzycy obserwuje się, m. in. podwyższoną reaktywność płytek krwi. Lekiem z wyboru wydaje się być wciąż kwas acetylosalicylowy (ASA, Aspiryna®), którego skuteczność potwierdzono w wielu schorzeniach metabolicznych. Niestety, w przypadku osób cierpiących na cukrzycę zaobserwowano niepokojące zjawisko obniżonej wrażliwości płytek krwi na działanie tego leku. Jak dotąd, nie zdefiniowano bezpośrednich czynników warunkujących występowanie obniżonej odpowiedzi płytek krwi na działanie aspiryny, przez co wciąż brak jest celowanej terapii zmniejszającej lub eliminującej występowanie tego zjawiska u osób z cukrzycą. W ostatnim czasie pojawiły się przypuszczenia, iż jedną z przyczyn rozwoju „oporności na aspirynę” może być nieenzymatyczna N-glikozylacja (glikacja) płytkowej cyklooksygenazy-1 (COX-1), enzymu zaangażowanego w szlak metabolizmu kwasu arachidonowego w czasie aktywacji płytek krwi. Takie przypuszczenie ma swoje silne uzasadnienie w fakcie, iż przeciwplatekowe działanie aspiryny polega na acetylacji i inhibicji aktywności COX-1, zatem nieenzymatyczne modyfikacje COX-1 pod wpływem wysokiego stężenia glukozy mogłyby upośledzać reakcję tego enzymu z ASA. Potwierdzono, iż wiele białek podlega nieenzymatycznej glikacji w warunkach zaburzonego metabolizmu węglowodanów, co więcej, w przypadku białek enzymatycznych, takie modyfikacje prowadzą do podwyższenia bądź obniżenia ich aktywności katalitycznych oraz zmienionej wrażliwości na następczą inhibicję ze strony ASA. Pomimo aktualnych doniesień literaturowych na temat zmienionej aktywności i/lub ekspresji COX-1 w warunkach zaburzonego metabolizmu węglowodanów, mechanizm glikacji COX-1 w cukrzycy wciąż pozostaje niejasny. Jak dotąd, brak jest jednoznacznej odpowiedzi, czy zmieniony metabolizm kwasu arachidonowego, obserwowany w przypadku osób cierpiących na cukrzycę, spowodowany jest zmianami w funkcjonowaniu enzymu COX-1. Osobnym wątkiem, który wydaje się atrakcyjny do zbadania w kontekście tzw. „oporności na aspirynę”, jest możliwość ubikwitynacji COX-1 i wynikające z tego implikacje dotyczące aktywności tak zmodyfikowanego enzymu w przebiegu cukrzycy. Niektóre doniesienia literaturowe wskazują, iż podwyższony poziom ubikwityny w surowicy krwi u pacjentów po ostrym zawale serca korelował z większym stopniem ubikwitynacji płytkowego COX-1, co rzutowało na obniżoną „oporność na aspirynę” u tych osób. Zasadne wydaje się sprawdzenie, czy nieenzymatyczne modyfikacje COX-1 mają związek z ubikwitynacją tego białka i czy to, z kolei, może mieć to związek z podwyższoną aktywacją COX-1 obserwowaną w cukrzycy. W przypadku potwierdzenia powyższego założenia, zbadamy także czy podwyższona ubikwitynacja COX-1 chroni jednocześnie to białko przed acetylacją ze strony kwasu acetylosalicylowego.

Wierzmy, iż uzyskane wyniki dostarczą po raz pierwszy wiedzy na temat nieenzymatycznych modyfikacji, jakim ulega COX-1 w płytkach krwi pochodzących od osób cierpiących na cukrzycę. Dodatkowo wykażemy czy istnieje bezpośredni związek pomiędzy aktywnością tego enzymu a aktywacją płytek krwi w warunkach zaburzonego metabolizmu węglowodanów. Jest to o tyle istotne, iż pozwoli poznać niektóre mechanizmy odpowiedzialne za nieprawidłowe funkcjonowanie płytek krwi w środowisku wysokiego stężenia glukozy. Unikatowe wydają się także badania nad możliwą ubikwitynacją COX-1, w odpowiedzi na glikację tego enzymu w cukrzycy. Rzuci to nowe światło nad rolę procesu ubikwitynacji w modulowaniu aktywności enzymów komórkowych, takich jak COX-1, w przebiegu chorób metabolicznych. Kluczowy efekt, jaki niesie za sobą realizacja prezentowanego projektu to poznanie bezpośrednich czynników odpowiedzialnych za występowanie u osób z cukrzycą zjawiska „oporności na aspirynę”. Wierzmy, że w sposób jednoznaczny wykażemy, czy u podłoża tego zjawiska leży nieenzymatyczna glikacja COX-1, ubikwitynacja tego białka czy też oba te procesy przyczyniają się do mniejszej podatności COX-1 na inhibicję ze strony kwasu acetylosalicylowego. Chociaż jest to zapewne jedynie pierwszy etap w dążeniu do wyjaśnienia molekularnego podłoża zjawiska „oporności na aspirynę” wśród pacjentów chorujących na cukrzycę, to realizacja tych badań może w dalszej perspektywie wnieść wkład w zwiększeniu skuteczności leczenia chorób sercowo-naczyniowych jako komplikacji w przebiegu cukrzycy.