

Cukrzyca typu 2 wraz ze współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową jest poważnym problemem zdrowotnym na świecie. Liczba osób ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 rośnie i jest estymowana na 500 milionów chorych na świecie w 2035 r. W cukrzycy typu 2 obserwuje się nieprawidłową degradację powstałego w naczyniu skrzepu (fibrylizację). Obniżona sprawność fibrylizacji jest jedną z przyczyn zwiększonego ryzyka wystąpienia choroby naczyń i serca w cukrzycy typu 2. Te nieprawidłowe zmiany mogą być spowodowane modyfikacją białek krzepnięcia fibrylizacji związaną z podwyższonym stężeniem glukozy we krwi u pacjentów chorujących na cukrzycę typu 2, polegającą na przyłączeniu reszt cukrowych do białek (glikacja). Dotychczas zbadano glikację dwóch białek biorących udział w rozpadzie skrzepu, fibrynogenu i plazminogenu. α 2-Antyplazmina jest białkiem hamującym rozpad skrzepu. Dotychczas nie scharakteryzowano udziału α 2-antyplazminy w niższej sprawności fibrylizacji obserwowanej w cukrzycy typu 2. Jednym z mechanizmów obniżających sprawność fibrylizacji może być glikacja α 2-antyplazminy związana z podwyższonym stężeniem cukru we krwi obserwowanym w cukrzycy typu 2. Innym procesem, który może wpływać na rozpad skrzepu, jest modyfikacja wywołana przez reaktywne formy, czyli karbonylacja. Dotąd nie badano potencjalnej roli karbonylacji w czynności fibrynogenu i plazminogenu u chorych cukrzycą typu 2. W praktyce klinicznej u pacjentów z cukrzycą typu 2 obserwuje się mniejszą skuteczność zapobiegania chorobie naczyń i serca za pomocą aspiryny. Przyczyny tego zjawiska są niejasne. Jak zbadano, aspiryna wywiera działanie na kaskadę krzepnięcia nie tylko poprzez płytki krwi, ale wpływa także na białka biorące udział w formowaniu skrzepu. Dowiedziono, iż aspiryna powoduje modyfikacje niektórych białek odpowiedzialnych za rozkład skrzepu. Nie ma doniesień na temat działania aspiryny na α 2-antyplazminę.

Postanowiłam zbadać, czy cukrzyca typu 2 wpływa na wybrane białka odpowiedzialne za skomplikowane procesy rozpadu skrzepów fibrynowych oraz do jakiego stopnia terapia aspiryną zmienia te zależności.

Główna hipoteza niniejszego projektu zakłada, że zmienione właściwości α 2-antyplazminy oraz fibrynogenu i plazminogenu spowodowane cukrzycą typu 2 są odpowiedzialne za wydłużony rozpad skrzepu, a niekorzystne zmiany nie są tak efektywnie odwracane przez aspirynę jak u pacjentów bez cukrzycy typu 2.

Doświadczenia będą prowadzone w osoczu uzyskanym od około 150 pacjentów przy przyjęciu do szpitala z powodu choroby sercowo-naczyniowej. Sprawność rozpadu skrzepu porównani zostanie u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz bez tej choroby. Doświadczenia będą wykonywane z użyciem osocza uzyskanego od pacjentów, a także wyizolowanych z niego kluczowych białek takich jak α 2-antyplazminy, fibrynogenu i plazminogenu, z którego powstaje plazmina, główny enzym fibrynolityczny. Będą oceniane potencjalne mechanizmy, które mogą tłumaczyć zmiany, za pośrednictwem których cukrzyca typu 2 wpływa na sprawność lizy skrzepu. W końcu oceniony zostanie związek między terapią aspiryną a cechami rozpadu skrzepu. Jeśli uda się wykazać, iż za utrudniony rozpad skrzepu odpowiadają opisane powyżej procesy takie jak glikacja α 2-antyplazminy oraz karbonylacja fibrynogenu i plazminogenu, będzie to stanowić podstawę do rozwoju nowych terapii celujących w opisane mechanizmy. W przyszłości, metody terapeutyczne poprawiające strukturę skrzepu fibrynowego mogą być atrakcyjnym rozwiązaniem w zapobieganiu i leczeniu takich częstych chorób jak cukrzyca typu 2 lub choroba wieńcowa serca.