

Incydenty natury zakrzepowo-zatorowej są jednym z głównych zaburzeń towarzyszących pacjentom z przewlekłą chorobą nerek (PChN) i ich częstość występowania w tej populacji chorych jest znacznie wyższa niż u osób zdrowych. PChN charakteryzuje się m.in. nasilonym stanem zapalnym, zwiększonym poziomem wolnych rodników, anemią, zatrzymaniem płynów, a także zwiększającą się pulą toksycznych produktów metabolizmu, których stężenia wzrastają wraz z postępującą utratą zdolności nerek do filtracji. Do najagresywniejszych toksyn, których stężenie stopniowo rośnie w miarę przebiegu PChN należy siarczan indoksyłu (IS), który jest metabolitem tryptofanu. IS wykazuje nefro- i kardiotoksyczny wpływ na organizm prowadząc m.in. do uszkodzenia śródbłonna naczyniowego, a także promuje nasilenie produkcji wolnych rodników, aktywuje układ immunologiczny i wzmacnia stan zapalny. Obecnie brak jest skutecznych technik leczenia nerkozastępczego pozwalających na jego skuteczną eliminację z organizmu.

Utrzymanie hemostazy jest dynamicznym procesem zależnym od wielu mechanizmów. Do głównych elementów hemostazy należą układy krzepnięcia i fibrynolizy, których aktywność jest modyfikowana przez szereg czynników związanych z adhezją komórkową, aktywnością elementów morfotycznych, funkcją płytek krwi i zachowaniem funkcji śródbłonna naczyniowego. Uzyskane do tej pory wyniki badań pozwoliły nam wskazać wzajemne zależności pomiędzy osoczym stężeniem IS u pacjentów z PChN a głównymi czynnikami kaskady krzepnięcia, aktywacji układu fibrynolizy, aktywności białek adhezyjnych, a także markerami stanów charakterystycznych dla PChN. Następnie zostały rozpoczęte badania w ramach grantu NCN - Preludium 9, które potwierdziły właściwości IS w kierunku jego prozakrzepowego wpływu na układ hemostazy. Obserwacyjny charakter badania nie pozwolił na potwierdzenie przyczynowo-skutkowego charakteru opisanych zależności.

W celu poznania wpływu IS na powstawanie zmian o charakterze zakrzepowo-zatorowym wykorzystane zostaną najnowsze techniki obrazowania przyżyciowego w czasie rzeczywistym. Dzięki wykorzystaniu dynamicznej mikroskopii z ilościowym *footprinting* (qDF) będącej adaptacją mikroskopii fluorescencyjnej całkowitego wewnętrznego odbicia (TIRF) oraz przyżyciowego modelu mysiej mikroskopii ze wzbudzeniem dwu- i wielofotonowym (DPE/MPE) będzie możliwe poznanie etapów i miejsc modulowania przez IS wzajemnych interakcji pomiędzy kluczowymi dla procesu utrzymania hemostazy strukturami: czynnikami krzepnięcia, śródbłonkiem naczyniowym oraz elementami morfotycznymi krwi takimi jak leukocyty, erytrocyty i płytki krwi. Dzięki zróżnicowanym technikom możliwa będzie analiza tych parametrów przy użyciu technik makro-, mikro- i nanoskalowych. Część badań zostanie przeprowadzona w czasie rzeczywistym na nienaruszonej tkance płucnej z wykorzystaniem mikrokrażenia płucnego, co pozwoli na zbadanie wpływu IS na proces powstawania okluzji w naczyniach. Przy użyciu mikroskopii fluorescencyjnej ze wzbudzeniem wielofotonowym możliwe będzie uzyskanie obrazu błon komórkowych neutrofilów i erytrocytów w dotąd niespotykanej rozdzielczości oraz zbadanie wpływu IS na proces toczenia się neutrofilów leżący u podstaw adhezji komórkowej. Co ważne, powyższe badania będą prowadzone zarówno w warunkach fizjologicznych, jak i patofizjologicznych, które są charakterystyczne dla PChN, a jednocześnie pozbawionych wpływu pozostałych toksyn mocznicowych, co pozwoli na izolowaną obserwację właściwości badanego związku.

Istnieje realna szansa, że dane i obserwacje będące wynikiem realizowanych zadań badawczych pozwolą znacznie przybliżyć się do poznania roli IS w powstawaniu zaburzeń układu hemostazy, które prowadzą do zwiększonej śmiertelności z powodu incydentów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z PChN. Niewątpliwie, zaproponowane badania posiadają nowatorski charakter, wykorzystują najnowsze techniki wizualizacyjne łączące w sobie aspekty biologiczne, chemiczne i fizyczne, co pozwala realizować założone zadania badawcze w sposób interdyscyplinarny.