

Badanie mechanizmów hipotensyjnego działania stabilnego analogu 14,15-kwasu epoksyekoatrienowego – EET-A

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia w 2013 r. ok. 22% ludności cierpiało na nadciśnienie tętnicze (wartość ciśnienia skurczowego >140 i rozkurczowego >90 mmHg) a w krajach wysoko rozwiniętych odsetek ten sięgał nawet 30%; co więcej, w tym czasie u ponad 26% osób zdiagnozowano stan przednadciśnieniowy. Nadciśnienie tętnicze prowadzi do zaburzeń krążenia, uszkodzenia narządów, takich jak serce czy nerki, oraz wielu powikłań: udarów, zawałów serca, niewydolności nerek, nierzadko kończących się śmiercią. Rozpowszechnienie choroby nadciśnieniowej coraz częściej określa się mianem epidemii XXI wieku, a nakłady finansowe na leczenie nadciśnienia i powikłań, tylko w Polsce wynoszą ok. 30 mld PLN rocznie.

Nadciśnienie tętnicze charakteryzuje się równoległym występowaniem wielu zaburzeń, takich jak (i) uszkodzenie struktury naczyń krwionośnych lub/i upośledzenie ich czynności w wyniku niedostatecznej syntezy i uwalniania substancji naczyniorozszerzających, (ii) nadmierna aktywność układu nerwowego (szczególnie jego części współczulnej, której aktywność związana jest z pobudzeniem organizmu i stresem), (iii) zwiększony poziom szkodliwego dla organizmu stresu oksydacyjnego, oraz (iv) przewlekły stan zapalny o niskim natężeniu. Wszystkie te procesy mogą być zarówno przyczyną jak i następstwem nadciśnienia tętniczego. Bardzo istotne znaczenie w przebiegu choroby ma nerka, która regulując skład i objętość płynów ustrojowych pełni zasadniczą rolę w utrzymywaniu ciśnienia krwi na prawidłowym poziomie. Szereg syntetyzowanych w nerce substancji wpływa także na funkcje naczyń krwionośnych, na wydalanie wody i sodu przez nerki oraz na aktywność współczulnych nerwów nerkowych; trzeba zauważyć, że nerka może być zarówno przyczyną jak i „ofiara” nadciśnienia tętniczego. Przez lata rozwinięto wiele strategii leczenia nadciśnienia tętniczego, wciąż jednak poszukuje się nowych leków, zwłaszcza, że w przypadku nadciśnienia opornego na leczenie stosuje się jednocześnie leki z różnych grup, co może stanowić duże obciążenie dla organizmu chorego. Również, badania naszego zespołu od dawna koncentrują się na poszukiwaniu nowych substancji oraz nowych miejsc uchwytu w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Analizując zjawiska towarzyszące czy wręcz mogące być przyczyną nadciśnienia tętniczego postulujemy, że na wszystkie te procesy mogłoby naprawczo lub protekcyjnie działać podwyższenie poziomu kwasów epoksyekoatrienowych (EETs) a zwłaszcza jego izoformy 14, 15-. Wiele badań wskazuje, że EETs ułatwiają produkcję naczyniorozszerzającego tlenu azotu, poprawiają czynność i szczelność śródbłonna naczyń krwionośnych, redukują stres oksydacyjny oraz ograniczają stan zapalny.

Wszystkie wymienione działania EETs mogłyby więc przyczynić się do obniżenia ciśnienia krwi u chorych z nadciśnieniem a także poprawić czynność nerek i układu krążenia, głównych układów uwikłanych w tę chorobę. Celem projektu jest sprawdzenie czy podanie stabilnego analogu 14,15 EET, EET-A zapobiegnie rozwojowi nadciśnienia u młodych szczurów spontanicznie nadciśnieniowych (SHR) lub/i obniży ciśnienie krwi u szczurów tego samego szczepu będących w fazie nadciśnienia utrwalonego. Przebieg nadciśnienia u SHR charakteryzuje się wszystkimi wymienionymi negatywnymi cechami obserwowanymi u pacjentów z nadciśnieniem spontanicznym. Zaplanowano sprawdzenie wpływu EET-A na wszystkie wymienione procesy towarzyszące nadciśnieniu i ustalenie, działanie na który z tych procesów może mieć kluczowe znaczenie w leczeniu nadciśnienia. Zwierzęta będą otrzymywały przez 4 tygodnie w wodzie do picia EET-A lub ich rozpuszczalnik (woda do picia, grupa kontrolna). W fazie badań chronicznych, dwa razy w tygodniu mierzone będzie ciśnienie krwi, analizowane będą próbki moczu i krwi (pobierana raz w tygodniu) pod kątem oceny uszkodzenia nerek, nasilenia stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego. Następnie szczury w narkozie poddane będą zróżnicowanym doświadczeniom poświęconym zbadaniu powiązań między czynnością naczyń, biodostępnością substancji naczyniorozszerzających, stresem oksydacyjnym i rolą nerwów nerkowych, połączonym z pobraniem narządów (serca, nerek, aorty) do analiz. Szereg unikalnych analiz stężenia i aktywności metabolitów w tkankach zostanie przeprowadzonych we współpracy z Partnerem zagranicznym mającym w tym zakresie ogromne doświadczenie i dostępną aparaturę.

Realizacja projektu umożliwi lepsze zrozumienie patomechanizmów nadciśnienia tętniczego i roli kluczowych dla niego zjawisk oraz zaproponowanie nowego sposobu leczenia. Współpraca z Partnerem zagranicznym umożliwi zdobycie umiejętności i praktyki w wykonywaniu wysoce specjalistycznych analiz przez członków naszego zespołu oraz stworzy podstawy do wdrożenia tej metodologii w macierzystym Zakładzie. Realizacja celów projektu stworzy platformę do wzmocnienia znaczenia obu ośrodków na arenie międzynarodowej.