

Przewlekła choroba nerek (PChN) jest globalnym problemem zdrowotnym XXI wieku występującym z częstością szacowaną na około 12-15%. W Polsce na przewlekłe choroby nerek cierpi już ok 4,5 miliona osób, a 36 milionów mieszkańców krajów Unii Europejskiej posiada PChN w stadium zaawansowanym nie mając świadomości postępującej choroby. Zaburzenia mineralno-kostne towarzyszące PChN są określane jako CKD-MBD (Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorders) i w związku ze zwiększeniem ryzyka samoistnych złamań kostnych, znacznie pogarszają jakość życia oraz zwiększają chorobowość i śmiertelność pacjentów z upośledzoną funkcją nerek.

Ze względu na złożoność procesu przyczyny CKD-MBD wciąż budzą szereg kontrowersji. Dużą rolę przypisuje się nagromadzeniu toksycznych produktów przemiany materii – toksyn mocznicowych, co jest spowodowane utratą prawidłowej funkcji wydalniczej nerek. Do grona agresywnych toksyn mocznicowych o złożonym mechanizmie działania zaliczany jest między innymi siarczan indoksyli (IS). Jego stężenie w surowicy i tkankach u pacjentów z PChN może być nawet 80 razy wyższe w porównaniu do osób zdrowych, co więcej wdrożenie terapii nerkozastępczej – hemodializy lub dializy otrzewnowej skutkuje redukcją stężenia IS zaledwie w około 30%.

W organizmie IS wykazuje działanie wielokierunkowe, jego kumulacja prowadzi do licznych zaburzeń metabolicznych oraz strukturalnych w przebiegu CKD-MBD. Istotną nieprawidłowością jest udział IS w zwężeniu naczyń krwionośnych oraz utracie masy mięśniowej, co ogranicza ruchomość stawów i tym samym zwiększa ryzyko upadków pacjentów z PChN. Dodatkowo, wyniki badań z ostatnich lat sugerują hamujący wpływ IS na proces różnicowania oraz aktywacji osteoblastów i osteoklastów w hodowlach komórkowych. Bieżący stan wiedzy na temat bezpośredniego wpływu omawianej toksyny na strukturę kostną nie dostarcza jednak wyczerpujących informacji.

Celem niniejszego projektu będzie próba wyodrębnienia IS jako czynnika pośrednio i bezpośrednio odpowiedzialnego za zaburzenia w zakresie homeostazy układu kostnego.

Zaproponowane do realizacji badania obejmują kompleksową ocenę wpływu IS na zaburzenia mineralno-kostne towarzyszące PChN – do tego celu zostaną wykorzystane dwa modele zwierzęce. Pierwszy to doświadczalna PChN indukowana chronicznym podaniem czynnika nefrotoksycznego - adeniny, w którym dochodzi do kumulacji endogennego IS. W drugim modelu, zdrowym zwierzętom w wodzie pitnej chronicznie będzie podawany IS, a dobrana dawka będzie odpowiadała surowiczym stężeniom IS uzyskiwanym u chorych z upośledzoną funkcją nerek. Zarówno w pierwszym, jak też drugim modelu badawczym zostanie szczegółowo oceniony aparat kostny. Zostaną ocenione parametry geometryczne, biomechaniczne oraz morfometryczne kości. Ponadto zostanie oceniony wpływ IS na mineralizację kości, gospodarkę wapniowo-fosforanową i równowagę procesu resorpcji i kościotworzenia. Co więcej, ocena ekspresji genów szlaków AhR w tkance kostnej pozwoli podjąć próbę oceny powiązania pomiędzy IS a receptorami AhR, którym przypisuje się negatywny wpływ na geometrię oraz biomechaniczne właściwości kości.

Niewątpliwie, zintegrowanie technik biomechanicznych, chemii analitycznej, biologii molekularnej, biochemii oraz biostatystyki dostarczy wyników, które pozwolą na wielowymiarową ocenę wpływu IS na procesy metaboliczne i biomechanikę kości, a także pomogą określić rolę, którą pełni w przebiegu CKD-MBD. Uzyskane wyniki w przyszłości mogą przełożyć się na opracowanie nowego kierunku farmakoterapii nieprawidłowości kostnych towarzyszących PChN, tym samym przyczyniając się do poprawy jakości życia pacjentów nefrologicznych.