

Doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K (NOACs) jako modulatory mechanizmów prowadzących do fibrokalcyfikacji zastawek u chorych ze stenozą aortalną

Stenoza aortalna (AS) jest najczęstszą przyczyną nabytej wady zastawkowej serca u dorosłych bez możliwości leczenia farmakologicznego w celu zahamowania progresji choroby. Chirurgiczna wymiana zastawki aortalnej jest jedyną opcją leczenia AS, niestety jest obarczona bardzo wysoką śmiertelnością, aż do 39%. Dlatego tak ważne jest poszukiwanie strategii terapeutycznych mających na celu opóźnienie rozwoju choroby u osób z łagodną lub umiarkowaną AS. AS łączy kilka podobieństw z miażdżycą tętnic, przynajmniej jeśli chodzi o czynniki ryzyka i podstawowe patomechanizmy. W przebiegu AS dochodzi do zwapnienia płatków zastawki aortalnej i związanej z tym jej dysfunkcji.

Trombina i X czynnik (F) krzepnięcia, jako kluczowe białka kaskady układu krzepnięcia są modulatorami fenotypu blaszki miażdżycowej i działają jako specyficzne cząsteczki sygnałowe aktywujące receptory aktywowane proteazą (PAR) obecne między innymi na komórkach śródmiąższowych zastawek (VIC). Transmisja sygnału przez receptory PAR nasila stan zapalny, aktywację komórek śródbłonna i migrację leukocytów. Leki przeciwkrzepliwe, jakimi są doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K (NOACs), takie jak rywaroksaban, apixaban i dabigatran są bezpośrednimi inhibitorami trombiny lub aktywnego FX, a ich potencjalna rola w aktywacji procesów związanych z wapnieniem nie była do tej pory badana. Ponadto, jak wykazały badania eksperymentalne, u myszy leczonych NOACs obniżona ekspresja FXa i trombiny w blaszkach miażdżycowych powoduje ich stabilizację. Biorąc pod uwagę wyniki badań sugerujących związek aktywacji układu krzepnięcia w zastawkach aortalnych z postępem AS oraz podobieństwa między patogenezą miażdżycy tętnic i AS na wczesnych stadiach rozwoju choroby, uzasadniona wydaje się być hipoteza, że NOACs mogą również modulować procesy zachodzące podczas progresji choroby. Ponadto, NOACs mogą osłabiać aktywację białek układu krzepnięcia na mikropęcherzykach będących fragmentami błon komórkowych uwalnianych przez VICs podczas wapnienia, które zawierają duże ilości enzymów zwanych metaloproteinazami. Rywaroksaban może hamować ekspresję szlaku czynnika jądrowego (NF)-kB, głównego regulatora reakcji zapalnych, prowadząc do obniżenia ekspresji czynnika tkankowego (TF), który inicjuje krzepnięcie krwi, jak również może hamować syntezę metaloproteinazy-9. Ponadto ostatnie badania wykazały, że zwiększone siły hemodynamiczne obecne u pacjentów z AS mogą aktywować komórki krwi, zwane neutrofilami i indukować uwalnianie przez nie tzw. neutrofilowych sieci chromatynowych, w skrócie NETs. NETs odgrywają ważną rolę w aktywacji układu krzepnięcia i jednocześnie są mediatorami zapalenia. Badania wykazały związek między nasileniem procesu NETozy i zaawansowaniem miażdżycy tętnic, a u myszy, u których zahamowano NETozę obserwowano zmniejszenie blaszek miażdżycowych. Według naszej wiedzy, obecność NETs w zastawkach stenotycznych nie była dotąd badana. Przypuszczamy jednak, że proces NETozy może miejscowo nasilać aktywację układu krzepnięcia i stan zapalny w zastawkach stenotycznych oraz że terapia NOACs może modulować te procesy. Ostatnio, duże badanie kliniczne COMPASS wykazało, że u pacjentów przyjmujących małą dawkę rywaroksabanu i aspiryny jako profilaktyka wtórna, częstość incydentów sercowo-naczyniowych była niższa w porównaniu do pacjentów przyjmujących wyłącznie aspirynę.

Głównym celem niniejszego wniosku jest ocena wpływu NOACs na mechanizmy, w szczególności związane ze szlakami przekazywania PAR, prowadzącymi do wapnienia zastawek aortalnych u pacjentów z AS. Wpływ NOACs na patobiologię stenozy aortalnej będzie oceniany kompleksowo przy użyciu zróżnicowanych, zaawansowanych metod *in vitro* i *ex vivo*, w tym konfokalnej mikroskopii Ramanowskiej i mikrotomografii komputerowej (MikroCT).

Projekt ten porusza istotne kwestie dotyczące zdrowia ludzkiego. Wynikiem badań będzie odpowiedź na pytanie czy u osób z AS leczenie przeciwkrzeplowe przy pomocy NOACs może spowalniać postęp choroby, przynajmniej u pacjentów z łagodną do umiarkowanej postaci AS.