

Ocena porównawcza wpływu inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI) na funkcję śródbłonka *in vivo* u myszy

TKI blokują działanie kinaz tyrozynowych, które regulują wiele funkcji komórkowych, w tym sygnalizację komórkową, wzrost i podział. Enzymy te mogą być zbyt aktywne w niektórych typach komórek nowotworowych, prowadząc do ich gwałtownego wzrostu, co z kolei może być skutecznie hamowane przez zastosowanie leków TKI.

Wprowadzenie TKI radykalnie zmieniło leczenie różnych nowotworów, w tym przewlekłej białaczki szpikowej (CML, *chronic myeloid leukaemia*). Niemniej jednak długotrwałe stosowanie TKI związane jest z niepożądanymi efektami naczyniowymi i prokoagulacyjnymi, co ma istotny wpływ na zachorowalność i śmiertelność pacjentów z powodu niekorzystnych zdarzeń naczyniowych. Pierwszym wprowadzonym TKI był imatynib, jednak ze względu na obserwowaną oporność na ten lek, wprowadzono TKI II generacji (nilotynib, dasatynib i bosutinib) oraz TKI III generacji (ponatynib). Podczas, gdy niepożądane działania naczyniowe obserwowano wielokrotnie w przypadku leczenia ponatynibem i nilotynibem, leczenie imatynibem uważa się za pozbawione istotnych niekorzystnych efektów naczyniowych i prozakrzepowych. Te obserwacje kliniczne sugerują odmienny efekt działania TKI na układ sercowo-naczyniowy a w szczególności w śródbłonku naczyniowym.

Jako, że brakuje badań, które porównywałyby profil toksyczności różnych leków z grupy TKI w warunkach eksperymentalnych *in vivo*, planujemy scharakteryzować działanie TKI u myszy *in vivo*. W szczególności zamierzamy ocenić, czy TKI o dobrym ograniczonym profilu bezpieczeństwa, jak sugerowano w badaniach klinicznych u ludzi, będą miały podobny lub różny efekt na funkcję śródbłonka w warunkach fizjologicznych i patofizjologicznych (odpowiednio zdrowe myszy i myszy z miażdżycą tętnic). W związku z powyższym, celem projektu jest kompleksowe porównanie efektów inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI) na funkcję śródbłonka.

Unikatowa metodyka oparta na obrazowaniu magnetyczno-rezonansowym (MRI, *magnetic resonance imaging*) pozwala na ocenę efektów TKI w zależności od śródbłonka odpowiedzi i zmiany przepuszczalności w mysim modelu *in vivo*. Ocena *in vivo* będzie opierać się na wykryciu upośledzonego rozszerzenia naczyń wywołanego przez acetylocholinę, co związane jest z zaburzeniem wytwarzania śródbłonkowego tlenku azotu (NO, *nitric oxide*) lub paradoksalnego skurczu naczyń w odpowiedzi na acetylocholinę w zaawansowanych stadiach dysfunkcji śródbłonka. Ponadto ocena funkcji śródbłonka zostanie uzupełniona o ocenę rozszerzalności naczynia krwionośnego wynikającego ze zwiększonego przepływu krwi po krótkotrwałej okluzji naczynia (FMD, *flow-mediated dilatation*), co stanowi złoty standard w ocenie czynności śródbłonka u ludzi. Na koniec obrazowanie MR zostanie również wykorzystane do oceny przepuszczalności śródbłonka za pomocą środka kontrastowego.

Powyższe metody oparte na obrazowaniu MR wykorzystane do oceny fenotypu śródbłonka *in vivo* będą uzupełnione klasycznymi metodami pomiaru funkcji śródbłonka za pomocą izolowanych naczyń i biochemicznych pomiarów produkcji NO w naczyniach *ex vivo*.

Twierdzimy, że projekt ten pokaże, czy leki TKI (I, II, III generacji) z wyraźnie różnym profilem bezpieczeństwa naczyniowego u ludzi mają inny wpływ na śródbłonek u zdrowych myszy lub w mysich modelach miażdżycy. W ten sposób projekt pomoże lepiej zrozumieć mechanizmy toksyczności naczyniowej TKI oraz powinien otworzyć nowe metodologiczne podejście do oceny toksyczności naczyniowej związków w badaniach przedklinicznych opartych na kompleksowej ocenie funkcji śródbłonka *in vivo* przy użyciu unikalnego podejścia opartego na metodzie MRI.