

## **Normalizacja metabolizmu energetycznego sposobem rozwoju innowacyjnych terapii przeciwzakrzepowych**

**Płytki krwi** są małymi komórkami krwi zdolnymi do zlepiania się (agregacji) na sygnał. W wyniku tworzenia zakrzepów płytki uszczelniają uszkodzenia w żyłach lub tętnicach w celu zatrzymania krwawienia. W sytuacji niewydajnej pracy płytek krwi pojawia się ryzyko wydłużonego krwawienia po uszkodzeniu naczynia krwionośnego lub nawet krwotoków. Z drugiej strony, płytki stają się czasami zbyt reaktywne, wówczas zwiększa się ich lepkość i zaczynają tworzyć zakrzepy nawet w nieuszkodzonych naczyniach. Ten patologiczny proces nazywa się **zakrzepicą**. Może on prowadzić do utrudniania dopływu krwi do tkanek, co skutkuje poważnymi komplikacjami, a nawet śmiercią, kiedy zakrzep zablokuje całkowicie światło naczynia, bądź przemieści się z prądem krwi do organu, który może uszkodzić. Ostatnio zakrzepica okazała się być przyczyną komplikacji i konieczności leczenia szpitalnego pacjentów chorych na COVID-19. Często, pomimo stosowania leków przeciwzakrzepowych, nie udaje się wyeliminować zdarzeń związanych z zakrzepicą, a dodatkowo mogą wystąpić niepożądane skutki uboczne, takie jak krwawienia. Tacy pacjenci wymagają bardziej efektywnych strategii terapeutycznych. Długofalowym celem proponowanego projektu jest opracowanie strategii umożliwiającej spowolnienie postępu lub nawet zapobieganie rozwojowi takich patologicznych procesów. Osiągnięcie tego celu wymaga utrzymywania optymalnej **reaktywności płytek krwi** (gotowości do tworzenia zakrzepów) – nie za słabej, ale też nie za mocnej.

Zwiększona reaktywność płytek krwi może być wywołana przez choroby, takie jak cukrzyca (choroba polegająca na podniesionym poziomie cukrów we krwi) lub miażdżyca (komórki śródbłonna w naczyniach krwionośnych stają się lepkie, a krążące białe krwinki i płytki krwi zaczynają do nich przylegać, zwiężając światło naczynia). Interesujące jest, że punktem wspólnym, łączącym cukrzycę i miażdżycę jest zaburzenie procesów metabolicznych (przestrojenie metabolizmu), co prowadzi do podniesienia poziomów glukozy i lipidów we krwi. Tacy pacjenci narażeni są na wyższe ryzyko zakrzepicy. Wydaje się, że przestrojony metabolizm nie jest mniej wydajny, ale trudniejszy do precyzyjnej regulacji. Nagłe sygnały do aktywacji płytek mogą wywołać ich nadmierną odpowiedź, przejawiająca się, jako zwiększoną reaktywność i zwiększoną lepkość.

Hipoteza leżąca u podstaw tego projektu zakłada, że farmakologiczna normalizacja procesów metabolicznych przebiegających w płytkach krwi może prowadzić do poprawienia efektywności powszechnie stosowanych leków przeciwplatek oraz obniżenia dawek niezbędnych do optymalnej aktywności tych leków. Takie osiągnięcie mogłoby zwiększyć bezpieczeństwo stosowania leków przeciwplatek. W celu przetestowania postawionej hipotezy planowane jest przeprowadzenie badań podstawowych na płytkach izolowanych z krwi pobranej od ludzi (zdrowych ochotników lub pacjentów z cukrzycą) oraz myszy (mysie modele cukrzycy i miażdżycy). Zaplanowano serię eksperymentów, w których wyizolowane ludzkie płytki krwi lub zwierzęta będą poddane działaniu prowadzącemu np. do zahamowania lub przyspieszenia pewnych szlaków metabolicznych w płytkach krwi, a następnie przetestowane zostaną różne leki przeciwplatekowe i naturalnie produkowane wewnętrzne mediatory. Bardzo ważnym elementem projektu jest to, że płytki będą poddawane stopniowym i kontrolowanym zmianom tak, aby naśladować warunki typowe dla zdrowego lub chorego organizmu, dzięki czemu uzyskane wyniki nabiorą klinicznego znaczenia. Celem tych eksperymentów jest sprawdzenie czy regulując metabolizm cukrów możemy spowolnić lub nawet zapobiec rozwojowi nadmiernej reaktywności płytek krwi, prowadzącej do zakrzepicy. Można przypuszczać, że metabolizm cukrów powoduje przełączenie sposobu pozyskiwania energii przez płytki i decyduje o ich właściwym lub nadmiernie zaktywowanym stanie.

Wyniki te mogą posłużyć do sformułowania wskazówek dietetycznych pomocnych w spowolnieniu rozwoju zakrzepicy oraz ukazać możliwości wykorzystania szlaków biochemicznych dla rozwoju nowych terapii przeciwplatekowych w celu zapobiegania lub osłabiania poważnych i zagrażających życiu skutków zakrzepicy.