

Leczenie przeciwplatek jest standardem w zwalczaniu zakrzepicy powodowanej przez rozwijającą się miażdżycę naczyń krwionośnych, ale pomimo postępów w terapii przeciwzakrzepowej choroby układu sercowo-naczyniowego, w tym zawał mięśnia sercowego i udar mózgu, nadal są głównymi przyczynami przedwczesnych zgonów na całym świecie. Dlatego istnieje potrzeba opracowania bardziej skutecznych i bezpiecznych leków przeciwzakrzepowych działających przez nowe mechanizmy. Białkowe izomery disiarczkowe (z ang. PDI) PDIA1, PDIA3 lub PDIA6 uwalniane z płytek krwi i śródbłonna naczyniowego, wydają się atrakcyjnym punktem uchwytu dla leków przeciwzakrzepowych, ponieważ przez wpływ na płytki krwi i układ krzepnięcia wspomagają tworzenie zakrzepów.

Głównym celem tego projektu jest lepsze scharakteryzowanie czynnościowej roli głównych enzymów PDI występujących w płytkach krwi oraz ujawnienie różnic w regulacji czynności płytek krwi i procesów krzepnięcia przez PDIA1, PDIA3 i PDIA6 w miażdżycy w porównaniu do normalnego stanu zdrowia. Stawiamy hipotezę, że zmiany ilości tych enzymów w płytkach krwi są odpowiedzialne za hiperaktywację płytek krwi oraz układu krzepnięcia w trakcie rozwoju miażdżycy. Ponadto, kuszące jest twierdzenie że poszczególne PDI posiadają odmienne znaczenie w zależności od stopnia zawansowania miażdżycy. Nie ma selektywnych narzędzi farmakologicznych do badania roli enzymów PDI. Do zbadania stawianej hipotezy wykorzystamy nowe inhibitory PDIA1, PDIA3 i PDIA6 wynalezione i zsyntetyzowane przez Prof. Ivarsa Kalvinsa z Łotwy we współpracy z JCET. Ponadto zajmiemy się niebadanym dotąd zagadnieniem, a mianowicie rolą enzymów PDI w regulacji uwalniania z płytek krwi pęcherzyków pozakomórkowych (z ang. PEVs), które są ważne w tworzeniu zakrzepów i regulacji czynności śródbłonna. Aby uzupełnić wiedzę na temat odmiennej roli enzymów PDI, skorzystamy z najnowocześniejszych metod czynnościowych, biochemicznych i molekularnych opracowanych głównie w laboratoriach JCET, wzbogaconych o wykorzystanie unikalnego modelu miażdżycy rozwijającej się u myszy genetycznie zmodyfikowanych ApoE/LDLR^{-/-}.

Podsumowując, dzięki zastosowaniu wynalezionych przez nas nowych inhibitorów enzymów PDI oraz przeprowadzeniu szerokiej gamy testów czynnościowych, projekt ten dostarczy nowych informacji na temat znaczenia poszczególnych enzymów PDIA1, PDIA3 i PDIA6 w regulacji czynności płytek krwi i zależnego od płytek krwi układu krzepnięcia u ludzi. Ponadto testy czynnościowe w połączeniu z analizą zmian ilościowych enzymów PDI na różnych etapach rozwoju miażdżycy u myszy, w odniesieniu do innych białek prozakrzepowych i prozapalnych, odkryją udział PDI w patogenezie stanu prozakrzepowego pojawiającego się w trakcie rozwoju miażdżycy. Wiedza uzyskana w ramach tego projektu ułatwi opracowanie w przyszłości nowych leków przeciwzakrzepowych działających na enzymy PDI, a dokładnie leków przeciwdziałających wybiórczo zakrzepicy wywoływanej przez postępującą miażdżycę. Z drugiej strony, może powstać nowa perspektywa na wykorzystywanie profilowania enzymów PDI do oceny zawansowania miażdżycy albo do przewidywania ryzyka incydentów zakrzepowych w progresji miażdżycy.