

Nadciśnienie tętnicze stanowi poważny, jednak modyfikowalny, czynnik ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych u ludzi. Jest ono definiowane jako podwyższony poziom skurczowego i/lub rozkurczowego ciśnienia krwi, do którego przyczyniają się różne czynniki środowiskowe (np. otyłość, palenie tytoniu, brak aktywności fizycznej) oraz genetyczne.

Pierwotne nadciśnienie tętnicze jest chorobą genetycznie kompleksową, co oznacza, że jego obecność jest warunkowana aktywnością oraz interakcją wielu genów. W obecnej chwili znamy około 1000 genów, w których zmiany sekwencji DNA (tzw. polimorfizmy genetyczne) znacząco korelują z poziomem ciśnienia tętniczego krwi u ludzi. Jako, że sekwencja DNA jest praktycznie niezmienna w trakcie życia człowieka, związek między ww. polimorfizmami genetycznymi a ciśnieniem krwi uważa się za przyczynowy, co oznacza, że to polimorfizm genetyczny powoduje zmianę ciśnienia krwi w organizmie człowieka a nie na odwrót.

Powyższy przykład rozumowania przyczynowego można przełożyć na inne parametry kliniczne czy biomarkery, które są choć w części dziedziczne. Co więcej, za pomocą statystycznej analizy randomizacji Mendlowskiej można sprawdzić czy dany, dziedziczny parametr (np. poziom konkretnego aminokwasu we krwi) koreluje przyczynowo z daną jednostką chorobową np. nadciśnieniem tętniczym czy chorobą niedokrwienną serca. Po spełnieniu odpowiednich założeń, analiza randomizacji Mendlowskiej pozwala na wyciągnięcie wniosków przyczynowych dotyczących korelacji między dwoma dziedzicznymi parametrami, co umożliwi określenie kierunku zależności np. podwyższony poziom danego aminokwasu przyczynia się do rozwinięcia nadciśnienia tętniczego. Wnioski te są niezbędne w interpretacji klinicznej, biorąc pod uwagę fakt, że poziom wielu biomarkerów zmienia się pod wpływem rozwoju danej jednostki chorobowej.

Celem przedstawionego projektu jest scharakteryzowanie specyficznych aminokwasów, które przyczyniają się do zmian poziomu ciśnienia krwi u ludzi. Projekt zawiera nowoczesne i kompleksowe metody z dziedziny epidemiologii, genomiki oraz biologii molekularnej. Zaproponowany plan badań zakłada analizy randomizacji Mendlowskiej na dobrze dobranych, kilkuset tysięcynych kohortach ludzi. Co istotne, zidentyfikowane związki między poziomem aminokwasów a ciśnieniem krwi będą podlegać weryfikacji w badaniach laboratoryjnych na kulturach komórkowych oraz *in vivo*.

Dynamicznie rozwijająca się dziedzina wysokoprzepustowego profilowania ludzkiego genomu, a także biomarkerów (białka, aminokwasy, tłuszcze, cukry itp.) obecnych w ludzkich tkankach, sprawia, że wnioskowanie przyczynowe, z użyciem odpowiednio dobranych i zweryfikowanych narzędzi statystycznych, staje się rzetelną i niezwykle obiecującą dziedziną badań naukowych. Dzięki takim badaniom możliwa będzie identyfikacja biomarkerów, które nie tylko odpowiadają na daną chorobę bądź stan kliniczny, a stanowią ich przyczynę. Pozwoli to na dokładniejsze profilowanie ludzi pod kątem ryzyka wystąpienia danej choroby, a także dokładniejsze dobranie odpowiedniej terapii.

Podsumowując, proponowany projekt pozwoli na identyfikację specyficznych aminokwasów jako biomarkerów przyczynowo związanych z ciśnieniem krwi oraz powiązаныmi parametrami klinicznymi (np. sztywność tętnic, funkcja śródbłonna, choroba niedokrwienna serca), co może przyczynić się do poznania nowych, molekularnych mechanizmów nadciśnienia tętniczego oraz dokładniejszej identyfikacji ludzi ze zwiększonym ryzykiem tej choroby.