

Nowotwory i choroby układu krążenia stanowią poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego i są głównymi przyczynami zgonów na świecie. Choć liczba zgonów związanych z chorobami nowotworowymi znacznie spadła ze względu na ciągły postęp w terapii przeciwnowotworowej, większość leków stosowanych w onkologii wywołuje niepożądane skutki uboczne. Leki te, często niekorzystnie wpływają na układ sercowo-naczyniowy, powodując wzrost śmiertelności pacjentów. Wynika to częściowo z faktu, że w większości przypadków, mechanizmy prowadzące do tych poważnych skutków ubocznych pozostają słabo poznane, co znacznie ogranicza skuteczność leczenia nowotworów.

Celem obecnego projektu jest poznanie mechanizmów powstawania patologicznych zmian w układzie sercowo-naczyniowych na skutek terapii przeciwnowotworowych z zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI). Środki te, choć zrewolucjonizowały podejście do leczenia wielu nowotworów i zapoczątkowały tzw. terapię celowaną w onkologii, również prowadzą do poważnych skutków niepożądanych, głównie kardiologicznych. Przyczyna tych efektów pozostaje niewyjaśniona, choć przyjmuje się, że TKI oddziałując na śródbłonek naczyń, powodują jego dysfunkcję. Ostatnie badania wskazują, że wiele chorób układu krążenia, np. miażdżyca, ma swoje podłoże w procesach zapalnych i nadmiernej aktywności układu odpornościowego. Przepuszczamy, że badane przez nas TKI również mogą bezpośrednio lub pośrednio wpływać na nieprawidłowe działanie układu odporności prowadząc do zaostrzenia się objawów ze strony układu krążenia.

Badania będą prowadzone głównie na larwach danio pręgowanego (łac. *Danio rerio*, ang. *zebrafish*) – małej ryby tropikalnej często wykorzystywanej jako organizm modelowy w badaniach biomedycznych. Dzięki przezroczystości stadiów larwalnych danio pręgowanego możliwe będzie zbadanie interakcji badanych TKI ze śródbłonkiem naczyniowym wyścielającym naczynia krwionośne. Śródbłonek naczyniowy tworzy także niszę krwiotwórczą produkującą komórki odpornościowe w procesie zwanym hematopoezą. Zbadamy zatem wpływ TKI nie tylko na obwodowe naczynia krwionośne, ale także na proces hematopoezy, której nadmierne pobudzenie prowadzi do zwiększonej produkcji leukocytów, w tym tych wykazujących silną aktywność prozapalną. Leukocyty te wywołując zapalenie w układzie krążenia mogą się przyczynić do rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. W projekcie szczególnie skupimy się na analizie zależnych od TKI zmian w liczbie i aktywności poszczególnych typów komórek układu odporności, i na ich wpływie na funkcjonowanie śródbłonka. Następnie część wyników uzyskanych dzięki badaniom na danio pręgowanym zostanie potwierdzona na modelu mysim, jeszcze bardziej przypominającym człowieka. Uzyskane dane pozwolą na dokładne poznanie wpływu leukocytów i procesów zapalnych na wywołane przez TKI zmiany sercowo-naczyniowe i na zaproponowanie skutecznych rozwiązań łagodzących ich skutki uboczne.

Niniejszy projekt będzie realizowany w ramach współpracy pomiędzy dwoma jednostkami badawczymi Uniwersytetu Jagiellońskiego posiadającymi niezbędne doświadczenie i infrastrukturę do jego realizacji: Zakładem Immunologii Ewolucyjnej specjalizującym się w badaniach układu odpornościowego przy użyciu modelu danio pręgowanego oraz Jagiellońskim Centrum Rozwoju Leków stanowiącym centrum doskonałości badań farmakologii śródbłonka. Uważamy, że współpraca ta zagwarantuje sprawną realizację zadań badawczych zaplanowanych w projekcie i w przyszłości doprowadzi do udoskonalenia terapii stosowanych w onkologii.