

Streszczenie popularnonaukowe:

Choroby układu sercowo-naczyniowego są główną przyczyną śmierci na świecie. Bezpośrednią przyczyną większości z nich są zakrzepy i zatory. Chcąc uczynić zapobieganie i leczenie skuteczniejszym kluczowe jest, aby identyfikować nowe czynniki ryzyka, tak pochodzenia środowiskowego (zewnętrznego), jak i wewnętrznego (zlokalizowanego w organizmie). W powstawaniu zakrzepów i zatorów bardzo ważną rolę odgrywają płytki krwi, najmniejsze komórki ludzkiego organizmu, które zapobiegają wykrwawieniu organizmu po uszkodzeniu naczyń krwionośnych, tworząc czop płytkowy. Tworzenie prawidłowego (fizjologicznego) zakrzepu jest ich właściwym sposobem reagowania. Płytki mogą wytwarzać zakrzepy i zatory także w sposób нефизjologiczny (patologiczny) w odpowiedzi na nietypowe sygnały chemiczne, związane np. z obecnością toksyn, trwającymi stanami zapalnymi czy, bardziej ogólnie, w przebiegu wielu chorób mogących rozwinąć się w organizmie.

Od 2004 roku wiadomo, że inne obecne we krwi komórki – neutrofile, będące pierwszą linią obrony organizmu przed wnikającymi patogenami – mogą tworzyć nieobserwowane nigdy wcześniej struktury, składające się z ich własnego DNA, wyrzuconego na zewnątrz komórki, niczym „sieć” do chwytania najeźdźców. Owa sieć (i takie nazewnictwo funkcjonuje w literaturze naukowej - NET [ang. sieć], od angielskiego zwrotu *Neutrophils Extracellular Traps*, dosłownie „zewnątrzkomórkowe pułapki neutrofilowe”) jest nasyciona różnymi białkami o właściwościach przeciwbakteryjnych, przeciwgrzybiczych i przeciwwirusowych. Wszystkie te składniki (DNA, jak i obecne w NET białka) mogą pobudzać płytki krwi do tworzenia skupisk, które mogą rozwinąć się w formę zatoru. Co więcej, w wielu chorobach, które nie wynikają bezpośrednio z infekcji (np. nowotwory, cukrzyca, astma, reumatoidalne zapalenie stawów), a które są związane z podwyższonym ryzykiem zakrzepowym, także stwierdza się obecność NET we krwi. Pojawiła się zatem koncepcja, żeby zmniejszać ryzyko zatorowe poprzez farmakologiczne (tzn. z użyciem aktywnych substancji chemicznych) ograniczanie formowania NET. Ta strategia wydaje się jednak ryzykowna, zakłada bowiem zero-jedynkowe wyłączenie ważnego mechanizmu obronnego przed patogenami, jakim jest formowanie NET.

Dotychczasowe badania traktowały NET raczej jak statyczną, „dokonaną” strukturę – używano zwykle albo czystych preparatów białek występujących w NET albo całych wypreparowanych NET uzyskanych w laboratorium, bez kompleksowej analizy roli poszczególnych ich składników. Badania te, jakkolwiek ważne i w wielu aspektach przełomowe, nie uwzględniały roli licznych możliwych relacji chemicznych, przebiegających wewnątrz NET, a które mogłyby zmieniać chemiczną naturę jego składników, czyniąc je bardziej pozakrzepowymi. Analiza literatury naukowej sugeruje, że szczególnie warto prześledzić skutki reakcji pomiędzy kwasem chlorowym (I) (HOCl, który jest także głównym składnikiem wybielacza znanego z porządków domowych) – produkowanym w dużych ilościach wewnątrz NET przez enzym MPO – a najliczniejszymi białkami NET – histonami (~70% białek NET). Specyficzna budowa histonów oraz powinowactwo (stopień „lubienia się” związków chemicznych) HOCl do tychże, wskazuje że rozpatrywane modyfikacje chemiczne są bardzo prawdopodobne, skutkując pojawieniem się nowej rodziny molekuł, nieprzebadanych pod kątem pobudzania płytek, jak i samych neutrofili. Nasze wstępne doświadczenia jednoznacznie wskazują, że takie procesy są możliwe.

Celem zaproponowanych badań jest kompleksowe zbadanie: co się dzieje w NET, co sprawia, że staje się on siecią ryzyka (zatorowo-zakrzepowego) i czy można temu przeciwdziałać bez wyłączania ochronnej funkcji NET. Warto podkreślić, że takie podejście do tematu – NET jako dynamiczne mikrośrodowisko, o zmieniających się w czasie zdolnościach do oddziaływania na układ krzepnięcia krwi – nigdy wcześniej nie było doświadczalnie oceniane, a uzupełnienie tej absolutnie podstawowej wiedzy pozwoli w przyszłości wypracować skuteczniejszą i bezpieczniejszą diagnostykę, profilaktykę i leczenie chorób sercowo-naczyniowych.