

UNIwersytet Medyczny we Wrocławiu
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH
WYDZIAŁ LEKARSKI

lek. Maciej Jakubowski

Rola anhidrazy węglanowej II w patogenezie oporności
płytek krwi na kwas acetylosalicylowy

ROZPRAWA DOKTORSKA

PROMOTOR: dr hab. n. med. Adrian Doroszko

Projekt finansowany przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego w ramach Programu
Iuventus Plus (grant nr IP 2011 010471).

WROCLAW 2018

STRESZCZENIE

Choroby układu sercowo-naczyniowego niezmiennie pozostają wiodącą przyczyną chorobowości i śmiertelności zarówno w krajach rozwiniętych, jak i rozwijających się. Jednym z głównych powikłań tych schorzeń są incydenty zakrzepowo-zatorowe stanowiące główną przyczynę zgonów.

Pomimo stale postępującej aktualizacji standardów leczenia przeciwzakrzepowego i przeciwplatekowego oraz wprowadzania nowych leków (będących jednak często tylko kolejnymi przedstawicielami znanych już grup farmaceutyków o określonym mechanizmie działania) wyniki terapii często pozostają niezadowolające.

Aspirynooporność stanowi ogromny problem w praktyce klinicznej i obejmuje, wg różnych szacunków, 5-25% populacji leczonej kwasem acetylosalicylowym. Liczne badania przeprowadzone w tym zakresie nie przyniosły jak dotąd konkluzji co do dokładnego patomechanizmu tego zjawiska. Z tego powodu postanowiłem podjąć się próby wyjaśnienia patomechanizmu aspirynooporności w oparciu o analizę różnicową proteomu i peptydomu płytek krwi w zależności od ich reaktywności na kwas acetylosalicylowy.

Uzyskane wyniki wskazują na anhidrazę węglanową II (CA II) jako jedyne białko różnicujące grupy osób opornych i wrażliwych na aspirynę, przy braku innych zmian w zakresie całego proteomu płytek. Oryginalna praca prezentująca te wyniki sugeruje potencjalne mechanizmy, na drodze których enzym ten może być modulatorem odpowiedzi płytek na leki.

Ze względu na skromne dotychczasowe piśmiennictwo dotyczące znaczenia CA II w płytkach, dokonałem przeglądu literaturowego poszerzonego o badania pośrednie dotyczące tematu, tj. opisujące wpływ na płytki krwi substancji o udowodnionym działaniu na badany enzym. W oparciu o zgromadzony materiał powstała praca poglądowa omawiająca potencjalną rolę płytkowej CA II jako celu terapeutycznego.

Niniejszy cykl publikacji precyzuje możliwe znaczenie CA II jako nowego celu terapeutycznego (na poziomie molekularnym) w leczeniu przeciwagregacyjnym w różnych schorzeniach, wykraczających także poza układ sercowo-naczyniowy. Skutkować to może w przyszłości zmianami algorytmów postępowania stosowanych w codziennej praktyce lekarskiej. Przeprowadzone badania stanowią przykład efektywnego wykorzystania medycyny translacyjnej (*from bench to bedside*), będącej obecnie fundamentem dla budowania nowoczesnych koncepcji terapeutycznych.