

Streszczenie

Nieprawidłowości w metabolizmie kostnym, określane mianem CKD-MBD (chronic kidney disease mineral and bone disorders), stanowią powszechne powikłanie towarzyszące rozwojowi przewlekłej choroby nerek (PChN). Znacząco obniżają one jakość życia osób z tym schorzeniem i mogą prowadzić do występowania samoistnych złamań kości, przyczyniając się do kalectwa oraz zwiększonej śmiertelności wśród pacjentów z PChN. W ostatnich latach pojawiły się doniesienia, które wskazują, że serotonina i kinurenina, będące produktami metabolizmu tryptofanu, mogą pełnić ważną rolę w rozwoju objawów CKD-MBD. Okazało się bowiem, że zarówno serotonina, jak i kinurenina uwalniane obwodowo do krążenia hamują aktywność osteoblastów i procesy formowania kości. Dodatkowo kinurenina poprzez aktywację receptora węglowododorów aromatycznych prowadzi do wzrostu aktywności osteoklastów i nasilenia procesów resorpcji kości. Dowiedziono również, że progresji PChN towarzyszy akumulacja obu tych związków, której konsekwencją jest pogorszenie parametrów biomechanicznych i geometrycznych kości. LP533401 jest inhibitorem hydroksylazy-1 tryptofanu (TPH-1), enzymu odpowiedzialnego za obwodową syntezę serotoniny. Wcześniejsze badania potwierdziły, że hamowanie aktywności TPH-1 przez LP533401 obniża stężenie serotoniny w osoczu, co przekłada się na poprawę mineralizacji kości u szczurów z eksperymentalnie wywołaną PChN. Wpływ zahamowania obwodowej syntezy serotoniny na aktywność szlaku kinureninowego pozostawał jednak niewyjaśniony.

Celem badań wchodzących w zakres niniejszej rozprawy było ustalenie czy tkanka kostna posiada własny układ kinureninowy, wykazanie jego potencjalnego wpływu na metabolizm kostny i regulację gospodarki mineralnej w eksperymentalnym, szczurzym modelu PChN oraz sprawdzenie, czy hamowanie syntezy obwodowej serotoniny przez zastosowanie preparatu LP533401 może modulować aktywność powyższego układu.

Nefrektomizowane szczury losowo podzielono na: nieleczone, otrzymujące rozpuszczalnik oraz leczone LP533401 w dawce 30 i 100 mg/kg dziennie przez 8 tygodni. Stężenia tryptofanu i kinureniny określono za pomocą wysokosprawnej chromatografii cieczowej. Poziom ekspresji 2,3-dioksygenazy tryptofanu (TDO) oceniono za pomocą metody ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym.

Po raz pierwszy wykazano obecność zaleźnego od TDO, parakrynnego układu kinureninowego występującego w tkance kostnej szczurów z PChN, funkcjonującego niezależnie od jego obwodowej puli. Zahamowanie obwodowej syntezy serotoniny przez LP533401 może w sposób pośredni modulować aktywność tego układu. Obserwowane zmiany w jego aktywności wiązały się z upośledzeniem statusu mineralnego kości. Zmiany ekspresji TDO, odpowiedzialnego za aktywność szlaku kinureninowego w tkance kostnej zwierząt otrzymujących LP533401, związane były z zaburzeniami w równowadze stężeń między obwodową serotoniną a 25-hydroksywitaminą D. Istnieją również bliskie powiązania między ekspresją genów uczestniczących w osteoblastogenezie, szczególnie markerów dojrzewania osteoblastów oraz zależną od TDO aktywacją szlaku kinureninowego w tkance kostnej szczurów z PChN otrzymujących LP533401.

Chociaż nie jest jeszcze możliwe dopasowanie wszystkich przedstawionych w niniejszej rozprawie danych do prostej mechanistycznej hipotezy postępu osteoporozy w PChN, uzyskane wyniki stanowią kolejny krok w poznaniu roli metabolitów tryptofanu w rozwoju osteodystrofii nerkowej. Stworzyły one też podstawy pod dalsze badania nad rolą szlaku kinureninowego w rozwoju PChN oraz możliwością modulowania jego aktywności w przebiegu niewydolności nerek.