

Komplikacje sercowo-naczyniowe należą do głównych przyczyn śmierci w Polsce. W związku z pandemią otyłości zagadnienia badawcze zaproponowane w niniejszym projekcie podejmują tematykę, która uważana jest za jeden z najważniejszych problemów zdrowotnych w naszym kraju. W roku 2011 ponad 45% wszystkich zgonów związanych było z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Koszty profilaktyki oraz leczenia chorób układu krążenia wzrastają z każdym rokiem. Tylko w roku 2013 było to 10,5 miliarda PLN, a w roku 2014 już ok. 13,3 miliarda złotych. Zatem choroby te są zarówno problemem społecznym, jak i ekonomicznym.

Najnowsze badania wskazują, że lipidowe szlaki sygnałowe odgrywają ważną rolę w mechanizmie rozwoju dysfunkcji naczyń krwionośnych, niemniej jednak ich rola w tym procesie nie jest w pełni zbadana. Czynniki ryzyka rozwoju miażdżycy są dobrze zdefiniowane, przede wszystkim nadciśnienie, przewlekły stan zapalny, wysokie stężenie glukozy, lipidów oraz lipoprotein o niskiej gęstości we krwi. Zwiększona akumulacja lipidów w komórkach mięśni gładkich naczyń krwionośnych jest wywołana zwiększonym transportem kwasów tłuszczowych z osocza oraz/lub podwyższoną ekspresją białek szlaku lipogenezy (SREBP-1c i FAS). Podwyższoną ekspresję genów związanych z lipogenezą stwierdzono w płytkach miażdżycowych u ludzi, wykazując, że wzrost lipogenezy i akumulacja lipidów w komórkach mięśni gładkich naczyń krwionośnych uczestniczy w rozwoju miażdżycy. Desaturaza stearylo-CoA (SCD) jest kluczowym enzymem regulującym wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe związane z metabolizmem lipidów w wielu tkankach. Dostępne wyniki badań wskazują, że obniżenie ekspresji SCD znacznie poprawia wiele symptomów syndromu metabolicznego, m.in. zwiększa wrażliwość na insulinę, poprawia tolerancję glukozy, zmniejsza stężenie ciała. Dlatego SCD jest potencjalnym celem terapeutycznym w leczeniu i prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego.

Przeprowadzone badania wstępne wykazały, że nokaut genów SCD1 i SCD4 wywołuje zmiany morfologiczne i metaboliczne w aorcie. Przedstawiony projekt ma na celu określenie roli SCD1 i SCD4 w regulacji metabolizmu, funkcji oraz powstawania zaburzeń funkcjonowania komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Doświadczenia zostaną przeprowadzone z wykorzystaniem modeli badawczych *in vivo* oraz *in vitro*. Regulacja szlaków sygnałowych związanych z aktywnością SCD takich jak: (1) lipogeneza, (2) lipoliza, (3) β -oksydacja, (4) wewnątrzkomórkowa zawartość lipidów, (5) transport glukozy wraz ze szlakiem insulinowym, (6) szlak sygnalizacyjny AMPK, (7) transport lipidów, zostanie zbadana w celu określenia zmian w metabolizmie komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Realizacja badań w ramach prezentowanego projektu dostarczy nowych informacji dotyczących roli SCD w regulacji funkcjonowania naczyń krwionośnych i może przyczynić się w przyszłości do stworzenia nowych strategii terapeutycznych w leczeniu chorób naczyń krwionośnych.