

STRESZCZENIE POPULARNONAUKOWE

Rosnące zainteresowanie biologią tkanki tłuszczowej jest skorelowane z coraz częściej występującymi problemami zdrowotnymi wynikającymi z rozwoju chorób cywilizacyjnych, w tym otyłości wywołanej dietą wysokotłuszczową (ang. *high-fat diet*, HFD). Powiązany z otyłością nadmierny przerost tkanki tłuszczowej ma drastycznie szkodliwy wpływ na funkcjonowanie organizmu, co prowadzi do wykształcenia insulinooporności, zespołu metabolicznego, cukrzycy typu 2 i podwyższonego ciśnienia tętniczego, które są jednym z głównych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (ang. *cardiovascular diseases*, CVDs). Ogólnoustrojowy rozwój CVDs silnie wpływa na powstanie zmian patologicznych w obrębie naczyń krwionośnych, mając negatywny wpływ na budującą je okołonaczyniową tkankę tłuszczową (ang. *perivascular adipose tissue*, PVAT). PVAT, podobnie jak inne rodzaje tkanki tłuszczowej, zawiera różne typy komórek, które mają zdolność do aktywnej produkcji i wydzielania wielu czynników lokalnie modulujących metabolizm naczyń krwionośnych. Co ciekawe czynniki te mogą również oddziaływać na wchodzące w skład naczyń krwionośnych komórki śródbłonna naczyniowego (ang. *endothelial cells*, ECs).

Rola PVAT w rozwoju patologii naczyniowej, w tym dysfunkcji śródbłonna, nie została jeszcze dobrze poznana. Stąd nadrzędnym celem badań będzie zrozumienie interakcji ECs oraz PVAT, podczas prawidłowego rozwoju komórek, jak i w warunkach patologicznych spowodowanych działaniem diety HFD i czynników zapalnych związanych z otyłością. Ze względu na brak komercyjnych linii komórkowych PVAT, projekt ten jako pierwszy wskaże nowe możliwości badań tej tkanki w niżej opisanych modelach *in vitro*, co przyczyni się do rozwoju biologii naczyń krwionośnych i zrozumienia powiązanych z nimi chorób.

W projekcie będą badane dwa modele kokultur komórkowych, opierających się na bezpośrednim lub pośrednim oddziaływaniu adipocytów PVAT i komórek ECs *in vitro*. Komórki progenitorowe PVAT myszy zdrowych oraz otyłych (karmionych dietą HFD) będą różnicowane w dojrzale adipocyty w celu zbadania wpływu otyłości na skład chemiczny PVAT oraz jego oddziaływanie na komórki ECs. Dodatkowo, linia komórkowa ECs będzie poddana działaniu czynników prozapalnych związanych z otyłością, w zbadania wpływu stanu zapalnego komórek ECs na regulację komórek PVAT. Aby ocenić udział PVAT w metabolizmie naczyniowym, zastosowany zostanie szereg metod, w tym wysokorozdzielcza mikroskopia ramanowska. W ostatnich latach została ona wielokrotnie wykorzystana do obserwacji zmian zachodzących w PVAT w stanach otyłości, w tym rozwoju miażdżycy. Nieinwazyjność i brak konieczności znakowania komórek, sprawia, że obrazowanie ramanowskie jest tańszym i szybszym narzędziem do określania składu chemicznego adipocytów w porównaniu z innymi metodami. Co więcej pozwala na ujawnianie markerów zapalenia wynikających ze zmian w stopniu nasycenia kropli lipidowych. Z uwagi na złożoność projektu zostaną dodatkowo zastosowane różnorodne techniki biochemiczne i funkcjonalne, takie jak immunocytochemia, badanie ekspresji genów stosując ilościową reakcję łańcuchową polimerazy (ang. *real time quantitative polymerase chain reaction*, RT qPCR) oraz lipidomika, pozwalająca na szczegółową analizę ilościową lipidów.

Podsumowując, projekt ten jest jednym z pierwszych mających na celu ocenę oddziaływania pomiędzy metabolizmem naczyniowym, a dysfunkcją PVAT/ECs *in vitro*. Co istotne, badaniu zostaną poddane zwiany chemiczne w komórkach obu tkanek. Główna hipoteza badań zakłada, że w zależności od kondycji PVAT, adipocyty będą mieć kluczowy wpływ na zmiany zachodzące w ECs w zależności od modelu kokulturu. Ponieważ zmiany w układzie sercowo-naczyniowym są główną przyczyną zgonów na świecie, realizacja celów projektu, rzuci nowe światło na wzajemne powiązania między badanymi tkankami, co może przyczynić się do rozwoju leczenia otyłości i dedykowanych terapii.