

Poważna postać hiperhomocysteinemii spowodowana zmianami genetycznymi w genie -syntazy cystationiny (CBS), reduktazy metylenotetrahydrofolianu (MTHFR) czy też metabolizmie kobalaminy (CblC) skutkuje rozwojem nieprawidłowości neurologicznych oraz przedwczesnej śmierci z powodu komplikacji układu krążenia oraz udaru mózgu. W ogólnej populacji, hiperhomocysteinemia jest związana ze wzrostem ryzyka chorób układu krążenia oraz udaru mózgu. Jednakże, mechanizmy, przez które hiperhomocysteinemia powoduje choroby serca i mózgu, pozostają niewyjaśnione. Ze względu na fakt, że homocysteina (Hcy) jest aktywnym czynnikiem redoks, indukcja stresu oksydacyjnego jest jednym z najczęściej postulowanych mechanizmów toksyczności Hcy. Pomimo licznych badań, mechanizm stresu oksydacyjnego i jego rola w hiperhomocysteinemii nie są w pełni poznane.

Celem projektu jest wyjaśnienie mechanizmu stresu oksydacyjnego i jego roli w toksyczności hiperhomocysteinemii.

Planowane jest zbadanie mechanizmu stresu oksydacyjnego i jego roli w przeżywalności myszy z hiperhomocysteinemii (*in vivo*) oraz w mysich liniach komórkowych (*in vitro*). Zaplanowana metodologia oparta jest na podstawowych badaniach takich jak użycie modelu mysiego, hodowla komórek *in vitro*, analizy biochemiczne, immunologiczne i enzymologiczne, które zostały rozwinięte lub zaadoptowane w naszym laboratorium oraz opisane w licznych publikacjach.

Główna hipoteza projektu zakłada, że stres oksydacyjny jest przyczyną skróconej długości życia u ludzi i myszy z hiperhomocysteinemii. Ta hipoteza zostanie przetestowana poprzez realizację następujących celów szczegółowych:

- 1) Przeżywalność myszy w warunkach dietetycznie zaindukowanej hiperhomocysteinemii
- 2) Czy Paraoksonaza 1 (Pon1) wpływa na przeżywalność myszy?
- 3) Biomarkery stresu oksydacyjnego w tkankach myszy
- 4) Mechanizm odpowiedzi na stres oksydacyjny w warunkach hiperhomocysteinemii w mysich komórkach w tymbi i nerek *in vitro*

Poza wyjaśnieniem podstawowych aspektów stresu oksydacyjnego zaindukowanego w warunkach hiperhomocysteinemii u myszy (*in vivo*) oraz w mysich liniach komórkowych w tymbi i nerek (*in vitro*), rezultaty projektu pozwolą także na wgląd w możliwe mechanizmy leżące u podstaw skróconej długości życia ludzi i myszy z hiperhomocysteinemii.