

Następstwa chorób układu krążenia są istotnym problemem zarówno pod względem społecznym, jak i ekonomicznym. Według danych Ministerstwa Zdrowia, jest to jedna z najczęstszych przyczyn zgonów w Polsce. Dlatego też duży nacisk kładziony jest na poznanie mechanizmów biologicznych odpowiedzialnych za powstawanie patologii układu krążenia. Zawał serca byłby czynnikiem terminalnym etapem chorób sercowo-naczyniowych, ma podłoże wieloczynnikowe. Jak wykazano, czynniki takie jak stres, używki, nadciśnienie, otyłość, cukrzyca, siedzący tryb życia oraz nieprawidłowa dieta zwiększają ryzyko zapadalności na choroby układu krążenia. Przy czym, człowiek narażony jest na nie, a ryzyko wzrasta z wiekiem. W ciągu ostatnich lat drastycznej zmianie uległy nawyki żywieniowe, co przekłada się na zwiększone ryzyko dysfunkcji serca. Chociaż kwasy tłuszczowe są niezbędne dla prawidłowego funkcjonowania kardiomiocytów, to ich nadmiar dostarczany wraz z dietą prowadzi do stłuszczenia mięśnia sercowego, co może prowadzić do jego uszkodzenia.

Desaturaza stearylo-CoA (SCD) jest enzymem katalizującym reakcję syntezy jednonienasyconych kwasów tłuszczowych. Najnowsze badania wykazały, że SCD1 pełni także istotną rolę w regulacji metabolizmu i funkcji mięśnia sercowego. Wykazano, że nokaut genu SCD1 wywołuje spadek zawartości oraz utleniania kwasów tłuszczowych w sercu, dzięki czemu chroni ten mięsień przed ich toksycznym wpływem na kardiomiocyty.

Istotnym procesem związanym z terapią po zawał mięśnia sercowego jest powstawanie nowych naczyń krwionośnych w procesie zwanym angiogenezą. Dzięki zwiększeniu ilości naczyń krwionośnych, wzrasta ilość tlenu dostępnego dla kardiomiocytów, co jest niezbędne dla utrzymania homeostazy komórkowej. Dlatego też, w ramach realizacji niniejszego projektu, zbadamy rolę SCD, czynnika istotnego dla poprawnego funkcjonowania mięśnia sercowego, w procesie angiogenezy. Aby osiągnąć ten cel zaprojektowali my nowatorskie narzędzia badawcze. In vitro, wykorzystamy model naśladujący stan niedotlenienia kardiomiocytów. Kardiomiocyty z zahamowaną aktywnością SCD hodowane będą na szalkach w obecności komórek endotelialnych, z których powstaną nowe naczynia krwionośne. Kultura ta zostanie poddana obniżonej zawartości tlenu, a następnie zbadane zostaną interakcje metaboliczne między kardiomiocytami oraz komórkami endotelialnymi. Następnie zmierzmy zawartość lipidów w komórkach oraz profil wydzielniczy komórek, szczególnie pod względem zawartości czynników pro-angiogennych. Określimy także wpływ zahamowania SCD1 w kardiomiocytach na proces angiogenezy poprzez analizę tworzenia nowych naczyń krwionośnych z komórek endotelialnych. Aby potwierdzić dane uzyskane z badań in vitro, posłużymy się modelem in vivo, którym będą myszy pozbawione ekspresji genu SCD1 oraz SCD4. Od zwierząt tych zostaną pobrane komórki krwi obwodowej, które zdolne są do odtworzenia funkcji uszkodzonych komórek - tzw. komórki progenitorowe. Następnie określimy zdolność tych komórek do pobudzania tworzenia nowych naczyń w warunkach niedotlenienia. Zbadamy także czy w strukturze promotora genu kodującego SCD4 znajdują się sekwencje do których przyłączają się drowe czynniki transkrypcyjne powiązane ze stanem hipoksji. W tym celu region promotorowy zostanie sklonowany i poddany dalszym analizom funkcjonalnym. Wyniki otrzymane w ramach realizacji projektu przyczynią się do lepszego poznania fizjologii mięśnia sercowego, co przyczyni się do podtrzymania prawidłowej funkcji serca także w stanach patologii.