

Zasadniczym celem niniejszego projektu jest określenie wpływu leczenia atRA na zmianę fenotypu adipocytów okołonaczyniowej tkanki tłuszczowej (PVAT) z białej w brązową tkankę tłuszczową oraz wydzielanych przez PVAT adipokin, a także zbadanie mechanizmu ich działania na komórki różdłonka w mysim modelu miażdżycy.

Miażdżycą jest przewlekłym procesem zapalnym naczyń krwionośnych o złożonej patogenezie. W badaniach dotyczących powstawania i rozwoju zmian miażdżycowych przydatne są modele zwierzęce. Jednym z takich modeli są myszy pozbawione genu dla apolipoproteiny E, które niezależnie od diety wysokocholesterolowej charakteryzują się spontanicznym rozwojem miażdżycy ze wszystkimi etapami tej choroby podobnymi do tych, które obserwowane są u ludzi. W ostatnich badaniach zaobserwowano, że aktywacja BAT obniża poziom lipoprotein, zmniejszając tym samym ryzyko rozwoju miażdżycy.

Od momentu wykazania obecności brązowej tkanki tłuszczowej (BAT) u dorosłych ludzi, liczne badania prowadzone są w celu znalezienia środków farmakoterapeutycznych, które mogą powodować przekształcanie fenotypu komórek tkanki tłuszczowej białej w tkankę tłuszczową brązową. Aktywacja BAT wydaje się być obiecującym rodzajem terapeutycznym w chorobach takich jak otyłość, cukrzyca czy choroby sercowo-naczyniowe. Kwas all-trans retinowy (atRA) zwiksza ekspresji białka termogeniny (UCP-1) zarówno w WAT i BAT u myszy. Z tego właśnie powodu w ramach projektu będziemy weryfikować czy terapia z zastosowaniem atRA może powodować przekształcanie adipocytów PVAT białej tkanki tłuszczowej w brązową w mysim modelu miażdżycy. W tym celu wykonana zostanie analiza immunohistochemiczna fragmentów PVAT.

Tkanka tłuszczowa okołonaczyniowa oprócz funkcji strukturalnych i mechanicznych, odgrywa również ważną rolę w utrzymaniu homeostazy naczyniowej. Jest miejscem syntezy adipokin charakteryzujących się wielokierunkowym działaniem w organizmie. Synteza i wydzielanie tych cząsteczek z PVAT może promować i zapobiegać powstawaniu chorób sercowo-naczyniowych. W warunkach patologicznych związanych z występowaniem chorób takich jak otyłość czy cukrzyca PVAT zwiksza produkcję cytokin prozapalnych. W dalszym etapie proces ten powoduje dysfunkcję różdłonka i rozwój chorób sercowo-naczyniowych. Dlatego też zasadnym wydaje się zbadanie czy podawanie atRA może wpływać na zmianę fenotypu adipocytów PVAT z tkanki tłuszczowej białej w brązową, a w konsekwencji również zmianę profilu wydzielanych przez PVAT adipokin i poprawę funkcji różdłonka w mysim modelu miażdżycy.

Podsumowując, wydaje się, że aktywacja BAT może stać się użytecznym narzędziem terapeutycznym chroniącym przed miażdżycą, a co za tym idzie również chorobami sercowo-naczyniowymi.