

Dysfunkcja śródbłónka, zdefiniowana jako spadek biodostępności NO w ścianie naczynia, może prowadzić do dalszych zmian strukturalnych w ścianie naczyń krwionośnych i w konsekwencji poważnych powikłań sercowo-naczyniowych. Za wytwarzanie NO w ścianie naczyń odpowiada enzym - śródbłónkowa izoforma syntazy tlenku azotu – eNOS. Prezerwacja bioaktywnego NO w śródbłónku poprzez regulację aktywności eNOS to obecnie jedna z głównych strategii terapeutycznych, mających na celu hamowanie rozwoju miażdżycy i zmniejszanie powikłań sercowo-naczyniowych. Co więcej występowanie mutacji genu eNOS, bądź czynników zewnętrznych, które prowadzą do obniżenia ilości i/lub aktywności tego enzymu leżą u podłoża patomechanizmów ludzkich schorzeń układu krążenia. Jednocześnie wiele z tych zaburzeń jest konsekwencją hipoksji/ischemii różnych narządów.

Nasza hipoteza zakłada, że *podczas hipoksji to specyficzne zmiany poziomu krótkich niekodujących mikroRNA (miRNA) prowadzą do obniżenia ilości eNOS i spadku biodostępności NO.*

Nowatorskim celem tej aplikacji jest określenie opartych na miRNA mechanizmów (w tym tkankowo specyficznych) kontrolujących poziom eNOS i wykorzystanie zidentyfikowanych miRNA do poprawy biodostępności NO w ludzkim śródbłónku podczas hipoksji.

Realizacja proponowanych badań poszerzy obecny stan wiedzy odnośnie znaczenia miRNA i eNOS dla biodostępności NO w ludzkim śródbłónku. Jednocześnie zaburzenia aktywności eNOS leżą u podstaw wielu schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Trudno przecenić znaczenie społeczne jakie ma pozyskanie nowych, skutecznych terapii dla wspomnianych patologii. Uzyskane wyniki mogą przyczynić się do opracowania nowych terapii celowanych, opartych na specyficznym blokowaniu wiązania miRNA. Identyfikacja takich, właściwych dla endotelium oddziaływań miRNA-mRNA(eNOS) stwarza bowiem możliwość kontroli biodostępności NO i przeciwdziałania dysfunkcji śródbłónka.