

Głównym celem proponowanego projektu badawczego jest ustalenie roli oksydazy NADPH Nox4 w patomechanizmie dysfunkcji śródbłonna spowodowanej działaniem docetakselu, jako modelu dysfunkcji naczyniowej indukowanej przez chemioterapię.

Chemioterapia jest najczęstszą terapią stosowaną w leczeniu nowotworów, która znacznie zwiększa przeżywalność pacjentów. Jednakże wykazano, że u osób leczonych chemioterapią występują zaburzenia sercowo-naczyniowe, w szczególności powiązane z nadciśnieniem tętniczym oraz miażdżycą tętnic. Doprowadza to do zwiększenia śmiertelności pacjentów po chemioterapii z powodów sercowo-naczyniowych. Mechanizmy działania chemioterapii neoadjuwantowej na biologię śródbłonna nie zostały dotąd poznane, ale najprawdopodobniej kluczową rolę w tym procesie odgrywa oksydaza NADPH a w szczególności oksydaza Nox4 i produkowany przez nią nadtlenek wodoru. Aby jednoznacznie określić rolę Nox4 w badanym zjawisku proponujemy wykorzystać myszy z usuniętym genem Nox4 (Nox4^{-/-}).

W naszym badaniu, proponujemy wykorzystać myszy Nox4 knock-out oraz myszy typu dzikiego C57BL/6J, które będą podzielone na cztery grupy (n=10 w każdej grupie). W zależności od grupy będą one nastrzykiwane docetakselem lub placebo. Krążki aorty pochodzące od myszy będą wykorzystywane na badanie funkcji naczyń w łaźni narządowej, oznaczenie poziomu anionorodnika ponadtlenkowego i nadtlenu wodoru oraz na badania poziomu ekspresji wybranych genów, białek i barwienia immunohistochemiczne.

Nasze badanie pozwoli poznać szczegółowe mechanizmy działania, jednego z najpopularniejszych składników chemioterapii neoadjuwantowej- docetakselu na funkcję śródbłonna. Przedstawiony eksperyment pozwoli określić rolę oksydazy Nox4 w dysfunkcji śródbłonna wywołanej działaniem docetakselu.