

Niewydolność serca to stan, w którym mięsień sercowy nie jest w stanie zapewnić odpowiedniego przepływu krwi przez wszystkie tkanki i narządy. Powodem tego jest ograniczenie skurczowej i rozkurczowej funkcji serca, do którego prowadzi w konsekwencji każde wieloletnie schorzenie kardiologiczne: miażdżyca, choroba wieńcowa, wady zastawkowe, nadciśnienie, jak również inne schorzenia układowe, np. zapalenia wirusowe. Jak wykazano, czynniki takie jak stres, używki, nadciśnienie, otyłość, cukrzyca, siedzący tryb życia oraz nieprawidłowa dieta zwiększają ryzyko zapadalności na choroby układu sercowo-naczyniowego. W ciągu ostatnich lat drastycznej zmianie uległy nawyki żywieniowe, co przekłada się na zwiększone ryzyko choroby wieńcowej i dysfunkcji serca. Chociaż kwasy tłuszczowe są niezbędne dla prawidłowego funkcjonowania kardiomiocytów, to ich nadmiar dostarczany wraz z dietą prowadzi do stłuszczenia mięśnia sercowego oraz miażdżycy naczyń wieńcowych, co może prowadzić do jego uszkodzenia.

Tkanka tłuszczowa zlokalizowana w okolicach serca pełni istotną rolę w patogenezie dysfunkcji naczyń wieńcowych towarzyszącej otyłości i miażdżycy. Nasze wcześniejsze badania wykazały, że jednym z czynników biorących udział w regulacji metabolizmu mięśnia sercowego jest desaturaza stearylo-CoA (SCD). SCD jest głównym enzymem w biosyntezie jednonienasyconych kwasów tłuszczowych. Globalny nokaut genu SCD1 prowadzi do zwiększenia wykorzystania glukozy jako substratu energetycznego z jednoczesnym obniżeniem tempa utleniania kwasów tłuszczowych w mięśniu sercowym. Obniżenie ekspresji SCD1 poprawia funkcję skurczową i rozkurczową serca u otyłych myszy ob/ob. Badania te dowiodły, że SCD pełni ważną rolę w metabolicznej przebudowie mięśnia sercowego. Następnie, przeprowadzone badania wstępne wykazały, że ekspresja SCD jest niezbędna do lipogenezy w sercu. Ponadto, zahamowanie aktywności SCD1 wzmacnia tworzenie nowych naczyń krwionośnych w warunkach stymulacji kwasami tłuszczowymi. Wykazaliśmy także, że SCD reguluje ekspresję genów zaangażowanych w lipogenezę oraz angiogenezę w sercu oraz wpływa na ilość okołosercowej tkanki tłuszczowej. Wyniki te pozwoliły na postawienie hipotezy, że lipidowe szlaki sygnałowe zależne od SCD są istotne dla metabolizmu okołosercowej tkanki tłuszczowej oraz biorą udział w regulacji angiogenezy i funkcji naczyń wieńcowych. Stąd, **głównym celem** projektu jest określenie roli SCD oraz lipidowych cząsteczek sygnałowych w rozwoju dysfunkcji okołosercowej i okołonaczyniowej tkanki tłuszczowej oraz zaburzeń funkcjonowania naczyń wieńcowych towarzyszących otyłości i miażdżycy. Jeżeli hipotezy postawione w projekcie zostaną potwierdzone, to będziemy w stanie (1) dostarczyć nowych informacji pozwalających na poznanie roli sygnałowych szlaków metabolizmu lipidów zaangażowanych w regulację różnicowania oraz funkcji okołosercowej i okołonaczyniowej tkanki tłuszczowej, (2) zidentyfikować regulowane przez SCD szlaki sygnałowe, które kontrolują różnicowanie i proliferację komórek śródbłonna oraz angiogenezę, (3) wykazać, że SCD poprzez regulację okołonaczyniowej tkanki tłuszczowej pełni kluczową rolę w patogenezie dysfunkcji naczyń wieńcowych w otyłości/zespole metabolicznym i miażdżycy oraz, że zmiany ekspresji/aktywności SCD w sercu mogą prowadzić do przywrócenia prawidłowego ukrwienia mięśnia sercowego w tych chorobach.

Tematyka badań podjętych w projekcie doskonale wpisuje się światowe trendy w tej dziedzinie nauki. Zrozumienie, w jaki sposób szlaki sygnałowe zależne od SCD regulują metabolizm i funkcję okołosercowej i okołonaczyniowej tkanki tłuszczowej oraz funkcjonowanie naczyń wieńcowych w kardiomiopatii wywołanej przez lipidy i miażdżycę, dostarczy nie tylko nowej wiedzy w dziedzinie biologii śródbłonna i naczyń krwionośnych, ale także przyczyni się w przyszłości do stworzenia nowych strategii terapeutycznych w leczeniu dysfunkcji mięśnia sercowego.