

## **Kinaza sfingozyny 1 jako modulator funkcji naczyniowej – mechanizmy i możliwości terapeutyczne**

Nadciśnienie tętnicze jest jedną z chorób cywilizacyjnych i poważnym czynnikiem ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. Jest to choroba kompleksowa, co oznacza, że wiele czynników, zarówno genetycznych jak i środowiskowych, wpływa na jej rozwój i postęp. Badania nad przyczynami i możliwymi środkami terapeutycznymi w leczeniu nadciśnienia prowadzone są od wielu lat i przyczyniły się do powstania różnego rodzaju leków. Istnieje jednak potrzeba poznania i dokładniejszego zrozumienia podstaw rozwoju nadciśnienia w celu opracowania jeszcze skuteczniejszych form terapii. Badania podstawowe, tj. badania nad mechanizmami zjawisk biologicznych, często prowadzone są w modelach zwierzęcych i stanowią podstawę do dalszych badań translacyjnych służących zastosowaniu dokonanych odkryć w terapii ludzkich chorób.

Badania prowadzone w ostatnich latach w naszym laboratorium wskazują na niezwykle skomplikowany mechanizm powstawania nadciśnienia. W naszym modelu tej choroby zidentyfikowaliśmy wiele genów i szlaków biologicznych zmienionych w nadciśnieniu. Takie obserwacje nie stanowią jednak podstawy do stwierdzenia przyczynowości związku pomiędzy tymi genami a nadciśnieniem, gdyż obserwowane zmiany mogą być jedynie skutkiem podwyższonego ciśnienia krwi. Zaawansowana analiza bioinformatyczna szlaków zmienionych w nadciśnieniu pozwoliła nam zidentyfikować gen kinazy sfingozyny 1 (Sphk1), której poziom jak i aktywność jest wyraźnie podwyższony w naszym modelu nadciśnienia. Sphk1 syntetyzuje fosforan sfingozyny, który oddziałuje na naczynia krwionośne poprzez receptory dla tej substancji. Co więcej, genetycznie zmodyfikowany szczep myszy, który nie posiada genu Sphk1 (tj. *Sphk1<sup>-/-</sup>*) rozwija znacząco mniejsze nadciśnienie w porównaniu do myszy dzikich. Obserwacja ta, potwierdzona przez inne zespoły naukowe, pozwala stwierdzić, że Sphk1 może być jednym z genów przyczynowo związanych z nadciśnieniem. Co ciekawe, u myszy *Sphk1<sup>-/-</sup>* zaobserwowaliśmy również pogorszenie innego, ważnego parametru naczyniowego tj. funkcji śródbłonna naczyniowego, który jest najbardziej wewnętrzną warstwą naczynia posiadającą bezpośredni kontakt z krwią. W świetle naszych badań przypuszczamy, że Sphk1 odgrywa rolę nie tylko w śródbłonku ale, też w kolejnej warstwie naczynia tj. mięśniówce gładkiej. Aby dokładnie zbadać to zjawisko proponujemy stworzenie i przebadanie mysich szczepów, które nie wykazują aktywności Sphk1 specyficznie w komórkach śródbłonna lub mięśniówki gładkiej. Pozwoli to na opisanie roli Sphk1 w tych 2 warstwach naczynia. Co więcej, planujemy przebadać farmakologiczne modulatory aktywności szlaku Sphk1 (np. inhibitor Sphk1) na rozwój nadciśnienia u myszy. Takie badanie pozwoli zidentyfikować potencjalnie skuteczną substancję dla terapii przeciwnadciśnieniowej. W ostatnim etapie naszych badań planujemy sprawdzić czy wyniki wcześniejszych eksperymentów mają przełożenie na komórki ludzkie. Proponujemy ustalić związki pomiędzy poziomem fosforanu sfingozyny w osoczu a klinicznymi parametrami sercowo-naczyniowymi w grupie ok. 130 osób. Planujemy także opisać efekty działania modulatorów szlaku Sphk1 na ludzkie komórki śródbłonna i mięśniówki gładkiej w hodowlach komórkowych *in vitro*.

Podsumowując, proponowany projekt ma na celu dokładne zbadanie funkcji Sphk1 w systemie naczyniowym i opisanie mechanizmów jego działania. Projekt wpisuje się także w badania innych grup naukowych, które coraz częściej opisują związki tego szlaku z systemem sercowo-naczyniowym. Wysiłek wspólnych badań może skutkować nie tylko poznaniem molekularnych mechanizmów nadciśnienia, ale także podjęciem skutecznych prób terapeutycznych w nadciśnieniu u ludzi. Co istotne, jeden z modulatorów szlaku Sphk1, lek o nazwie Fingolimod, został niedawno dopuszczony do terapii stwardnienia rozsianego u ludzi. Jest to skutkiem wieloletnich badań nad tą substancją i daje nadzieję, że szlak Sphk1 może być celem skutecznej terapii innych chorób kompleksowych, w tym nadciśnienia tętniczego.