

Celem projektu jest określenie roli desaturazy stearylo-CoA 1 (SCD1) w epigenetycznej kontroli lipolizy w stanie normoksji jak i hipoksji (niedotlenienia) w sercu. SCD1 katalizuje syntezę jednonienasyconych kwasów tłuszczowych, które są ważnym substratem energetycznym dla serca. Przeprowadzone badania wykazały, że SCD1 może wpływać na lipolizę, czyli rozkład triacylogliceroli (TAG) do glicerolu i wolnych kwasów tłuszczowych. W szlaku lipolizy bardzo ważną rolę odgrywają dwa enzymy: swoista dla adipocytów lipaza triacyloglicerolowa (ATGL) oraz hormonozależna lipaza (HSL) rozkładające w TAG oraz diacyloglicerole (DAG). Prawidłowe działanie szlaku lipolizy jest bardzo istotne dla funkcjonowania i pracy serca. Zaburzenia w szlaku lipolizy prowadzą m.in. do akumulacji lipidów (TAG czy DAG), lipotoksyczności, stłuszczenia narządów, zaburzeń w pracy serca a nawet mogą przyczynić się do zawału. Przeprowadzone badania pokazały również, że przemiany lipidów mogą być kontrolowane przez modyfikacje epigenetyczne, czyli zmiany wprowadzane do organizmu poprzez biochemiczne modyfikacje sekwencji DNA lub białek histonowych, które w konsekwencji wpływają na ekspresję genów. Epigenetyczne modyfikacje są również ważnym czynnikiem kontrolującym metabolizm i pracę serca. Co ciekawe również SCD1 może powodować zmiany epigenetyczne, takie jak zmiana poziomu metylacji DNA w sekwencjach niekodujących, znajdujących się na początku genów (czyli sekwencjach promotorowych) interleukin prozapalnych.

W proponowanym projekcie sprawdzimy jaką rolę odgrywa SCD1 w epigenetycznej kontroli procesu lipolizy. Zbadamy, które epigenetyczne mechanizmy tj. zmiany w metylacji DNA czy też acetylacji i metylacji histonów, będą związane z ekspresją SCD1. Co ważniejsze, sprawdzimy jak zmiany epigenetyczne wpłyną na metabolizm kardiomiocytów poddanych obniżonej zawartości tlenu (hipoksji), czyli warunkom zbliżonym do panujących w sercu po zawale. Zbadamy również, czy SCD1 wpływa na poziom metylacji sekwencji promotorowych genów *HSL* oraz aktywatora ATGL - *CGI-58*. Sprawdzimy również, czy zahamowanie aktywności ATGL oraz HSL, wpłynie na wspomniane epigenetyczne modyfikacje w kardiomiocytach. Ustalimy również jak zmiany epigenetyczne spowodowane nadekspresją/wyciszeniem SCD1 wpłyną na fizjologię i metabolizm kardiomiocytów, mierząc poziom reaktywnych form tlenu (ROS), autofagii oraz czynnika indukowanego hipoksją HIF-1 α powodującego zmiany w ekspresji i aktywności wielu białek w stanie hipoksji.

Poznanie epigenetycznych mechanizmów biorących udział w kontroli pracy i funkcjonowaniu serca jest bardzo ważne, ponieważ choroby układu sercowo-naczyniowego są najczęstszą przyczyną zgonów na świecie. Badania przeprowadzone w tym projekcie przyczynią się do stworzenia nowych terapii chorób serca, związanych z zaburzeniami w przemianach lipidów oraz z niedotlenieniem.