

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Śródbłonek jest wysoce wyspecjalizowaną tkanką, składającą się z pojedynczej warstwy komórek, pokrywającej wewnętrzną powierzchnię naczyń. Prawidłowa funkcja śródbłonka odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy organizmu, za sprawą różnorodnych mediatorów o działaniu lokalnym i globalnym. Obecnie śródbłonek staje się przedmiotem zainteresowania coraz większej rzeszy naukowców, ze względu na fakt, iż istnieje ścisły związek między jego stanem a całościową kondycją organizmu. Dysfunkcja śródbłonka jest istotnym elementem patofizjologii wielu różnych chorób, do których można zaliczyć między innymi: miażdżycę, cukrzycę oraz choroby neurodegeneracyjne. Prawidłowa funkcja śródbłonka naczyniowego jest ściśle związana z prawidłową funkcją i budową glikokaliksu (GLX) -węglowodanowo-białkowej warstwy pokrywającej śródbłonek. Pojawia się coraz więcej dowodów na to, że uszkodzenie GLX wyprzedza rozwój jego dysfunkcji, czyli może być rozpatrywane jako pierwszy element patomechanizmu dysfunkcji śródbłonka. Jak dotąd, publikowane badania, przedstawiają tylko ułamek wiedzy o zmianach ilościowych i jakościowych w GLX, które zachodzą podczas rozwoju dysfunkcji śródbłonka. Dostępne metody służące do badania GLX mają swoje ograniczenia: mogą być zastosowane tylko dla tkanek *ex vivo* (immunohistochemia, mikroskopia sił atomowych), są oparte na analizie ilościowej tylko jednego ze składników GLX (metody immunoenzymatyczne np. ELISA), albo są niedostatecznie czułe. Według naszej wiedzy nie przeprowadzono do tej pory badań, które wyjaśniałyby jak poszczególne klasy glikozaminoglikanów (GAG) –polisacharydów będących jednym z budulców GLX, zachowują się podczas kolejnych etapów uszkodzenia GLX towarzyszących rozwojowi dysfunkcji śródbłonka. Przypuszczamy, że badanie stężeń w osoczu wszystkich klas GAG budujących GLX (siarczanu heparanu, heparyny, siarczanu dermatanu, siarczanu chondroityny, siarczanu keratanu) może pełniej oddać złożoność zachodzącego procesu uszkodzenia GLX oraz w konsekwencji stać się czulszym biomarkerem stopnia zaawansowania degradacji GLX w stosunku do stosowanych obecnie (syndekan-1, siarczan heparanu, lub kwas hialuronowy). Wykorzystanie w proponowanym projekcie elektroforezy kapilarnej (CE) jest unikalnym podejściem, które pozwala na jednoczesne oznaczanie nawet kilkudziesięciu różnych cząsteczek GAG budujących GLX. Stosując metodę, opracowaną w oparciu o szczególne możliwości oferowane przez CE możemy spodziewać się wyników, które odpowiedzą na pytanie, jak wyglądają pod kątem zmian w całym profilu GAG, kolejne etapy uszkodzenia GLX towarzyszące rozwojowi dysfunkcji śródbłonka. Rezultaty uzyskane z eksperymentów *in vitro* posłużą do opisanie zmian w poszczególnych klasach GAG wywołanych wpływem bardziej lub mniej specyficznych enzymów uszkadzających GLX i określenia jakie zmiany w poziomach GAG są najbardziej charakterystyczne dla poszczególnych enzymów. Wzór ten posłuży jako podstawa do zbadania czy na poszczególnych etapach uszkodzenia GLX w modelu ostrego uszkodzenia GLX *in vivo* obserwowane zmiany w osoczu będą skorelowane ze zmianami reprezentatywnymi dla uszkodzenia konkretnej klasy GAG. Proponowany projekt, może stać się pierwszym krokiem w kierunku diagnozowania dysfunkcji śródbłonka na bardzo wczesnym etapie w oparciu o diagnostykę uszkodzenia GLX. Wykorzystanie CE, która jest techniką wysokoprzepustową i relatywnie tanią może wprowadzić nową jakość wśród dostępnych metod i stać się „złotym standardem” w rozpoznaniu wczesnego uszkodzenia śródbłonka naczyniowego.