

Starzenie się jest złożonym procesem biologicznym prowadzącym do postępującego pogorszenia funkcji fizjologicznych i zwiększonej podatności na śmierć i choroby. Nasz organizm starzeje się również na poziomie komórkowym. Wykazano, że starzenie się komórek, znacząco wpływa na długość życia i zdrowie w wieku podeszłym. Starzenie komórkowe prowadzi do nieodwracalnego zatrzymania cyklu komórkowego, któremu towarzyszy nabywanie przez komórki określonych zmian fenotypowych i funkcjonalnych. Co ważne, cechy starzejących się komórek z czasem ewoluują, co wiąże się z przechodzeniem od wczesnych do późnych etapów starzenia. Jednak nasza wiedza na temat tych zmian i ich znaczenia jest ograniczona. Jedną z najważniejszych cech starzejących się komórek jest zdolność do wydzielania szeregu biologicznie aktywnych czynników (ang. *senescence associated secretory phenotype*, SASP). Co więcej, starzejące się komórki uwalniają również większą liczbę pęcherzyków zewnątrzkomórkowych (ang. *extracellular vesicles*, sen-EV), które odgrywają ważną rolę w komunikacji międzykomórkowej. W ten sposób, wydzielając zarówno rozpuszczalne, jak i pęcherzykowe składniki SASP, komórki stare aktywnie wpływają na mikrośrodowisko tkanki, ale także działają systemowo, przyczyniając się do powstania przewlekłego stanu zapalnego. Co ważne, poziom wydzielania czynników SASP może być modyfikowany. Nasza hipoteza zakłada, że jednym z procesów, który aktywnie wpływa na sekrecję starych komórek jest autofagia. Wykazano, że w zależności od kontekstu komórkowego, autofagia może promować, albo przeciwdziałać starzeniu, jednak nie badano roli autofagii w kształtowaniu fenotypu komórek starych.

Miażdżyca jest jedną z najczęściej występujących chorób związanych z wiekiem. Polega ona na zwężeniu tętnic w wyniku powstawania blaszek miażdżycowych. Wraz z rozwojem choroby dochodzi do destabilizacji blaszki miażdżycowej i jej pęknięcia. W efekcie powstaje skrzep, który po oderwaniu może spowodować zatkanie naczynia. Wykazano, że w obrębie blaszki miażdżycowej starzeniu ulegają komórki mięśni gładkich. Czynniki wydzielane przez starzejące się komórki wpływają na destabilizację blaszki poprzez promowanie stanu zapalnego i degradację macierzy zewnątrzkomórkowej. Uważa się zatem, że poznanie mechanizmów regulacyjnych SASP może pomóc nam w przeciwdziałaniu szkodliwemu wpływowi jakie wywierają komórki stare na nasz organizm.

Celem projektu jest kompleksowe scharakteryzowanie na poziomie ekspresji genów i białek oraz czynników wydzielanych starych komórek zarówno na wczesnych jak i późnych etapach tego procesu. Ponadto planujemy zbadać udział autofagii w sekrecji białek i pęcherzyków pozakomórkowych na różnych etapach starzenia komórek mięśni gładkich. Zakładamy, że kompleksowa charakterystyka komórek starych pozwoli zidentyfikować unikalne białka lub ścieżki sygnałowe, które odpowiadają za ich aktywność metaboliczną i przeżycie. Taka wiedza może być wykorzystana w celu selektywnego usuwania komórek starych. Co ważne, eliminacja starych komórek nie zawsze jest konieczna, aby ograniczyć szkodliwy wpływ komórek na organizm. Większość badań podkreśla znaczenie czynników wydzielanych przez starzejące się komórki. Zatem wyjaśnienie roli autofagii w regulacji SASP z uwzględnieniem pęcherzyków zewnątrzkomórkowych otwiera nowe możliwości wpływania na fenotyp starej komórki, a przez to także na rozwój niektórych chorób związanych z wiekiem.