

## **Metabolizm hemu w ścianie naczyń krwionośnych - wpływ na powstawanie tętniaków aorty brzusznej**

**Jedna na 100 osób powyżej 60. roku życia rozwinię tętniaka aorty brzusznej, a jedynie 15-35% osób przeżyje pęknięcie tętniaka.** Ryzyko tworzenia się tętniaków aorty wiąże się między innymi ze starzeniem oraz nieprawidłowym funkcjonowaniem śródbłonna naczyniowego. Najnowsze badania wykazały, że hem, ważny kofaktor wielu enzymów oraz niezbędny element mitochondrialnego transportu elektronów, jest kluczowy dla dobrostanu śródbłonna naczyniowego.

W prowadzonych przez nas eksperymentach zaobserwowaliśmy niższe ryzyko powstawania tętniaków aorty brzusznej u myszy pozbawionych oksygenazy hemowej-1 - enzymu, który rozkłada hem. Na podstawie badań wstępnych i dostępnej literatury sformułowaliśmy hipotezę, że **zwiększona dostępność hemu w komórkach śródbłonna zmienia metabolizm komórkowy i w ten sposób chroni je przed uszkodzeniem.** Celem niniejszego projektu jest weryfikacja tej hipotezy.

Korzystając z myszy z komórkowo-specyficzną delecją genu *Hmox1*, sprawdzimy, które komórki ściany naczyń krwionośnych są odpowiedzialne za obserwowany ochronny efekt obniżonej degradacji hemu. W ludzkich pierwotnych komórkach śródbłonna z obniżonym poziomem HO1 zaobserwowaliśmy niezmienny poziom **całkowitego hemu**, przy jednoczesnym obniżeniu ekspresji enzymów szlaku syntezy hemu lub jego prekursorów. W celu zbadania poziomu **wolnego hemu** wykorzystamy nowoczesny system detekcji hemu oparty o fluorescencję, który pozwoli nam sprawdzić wpływ obniżenia degradacji hemu na jego produkcję i lokalizację wewnątrzkomórkową. Ponadto, **stworzymy nowy typ myszy transgenicznych**, który pozwoli na analizę poziomu wolnego hemu w komórkach żyjących zwierząt. Analiza transkryptomu i metabolomu komórek z zaburzoną degradacją hemu pozwoli lepiej zrozumieć w jaki sposób **hem może regulować metabolizm komórkowy**. Badania poziomu metabolitów i ekspresji genów zostaną uzupełnione o analizy funkcjonalne. Mysie pierwotne komórki śródbłonna pozbawione HO1 charakteryzowały się zmianami w ścieżkach sygnałowych regulujących ich stan uśpienia. Wykorzystując ludzkie komórki pierwotne oraz badania na mysich aortach zbadamy wpływ obniżenia degradacji hemu na uśpienie i starzenie się komórek śródbłonna.

W ostatnim etapie badań sprawdzimy także, czy suplementacja prekursorami hemu może spowolnić lub zatrzymać powstawanie tętniaków w naszym modelu choroby. Znajomość mechanizmów, które mogą prowadzić do powstawania tętniaków może prowadzić do rozwinięcia nowych strategii leczenia choroby.