

Oddziaływanie endogennego układu opioidowego na gen *Hmmr* jako cel terapeutyczny i nowy mechanizm regulacji ciśnienia tętniczego.

Nadciśnienie tętnicze jest opisywane jako przewlekłe podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi i jest główną z przyczyn umieralności z powodu udaru mózgu, zawału mięśnia sercowego, niewydolności serca i przewlekłej niewydolności nerek na całym świecie. Według badania Global Burden of Disease Study z 2010 roku nadciśnienie jest odpowiedzialne za 9,4 miliona zgonów rocznie i przewiduje się, że do roku 2025 częstość występowania nadciśnienia wzrośnie o 10%, mimo lepszej świadomości pacjentów i stosowania skuteczniejszych terapii. Dlatego należy dążyć do odkrycia nowych mechanizmów związanych z regulacją ciśnienia krwi. W projekcie skupiliśmy się na zbadaniu roli endogennego systemu opioidowego w patogenezie nadciśnienia tętniczego. W ludzkim organizmie system ten kontroluje ból, nagradzanie, ale także uzależnienie. Jest to układ endogenny, co oznacza, że w tym układzie opioidy są wytwarzane przez jego własny organizm. Endogenne opioidy uwalniane są głównie przez neurony. Łączą się wtedy z receptorami opioidowymi w mózgu, wywołując efekt. Opioidy stosuje się głównie w łagodzeniu bólu, jednak długotrwałe stosowanie może prowadzić do uzależnienia. Jednym z endogennych opioidów o silnym działaniu jest β -endorfina. B-endorfina silnie stymuluje receptory opioidowe, co prowadzi do dobrego samopoczucia, a także łagodzenia bólu. Jest ona odpowiedzialna również za efekt tzw. euforii biegacza, czyli wywołania euforii w wyniku długotrwałego wysiłku fizycznego. Jakkolwiek te właściwości układu opioidowego są powszechnie znane, mniej oczywiste jest że opioidy mogą wpływać na aktywność układu odpornościowego i funkcję naczyniową, wpływając tym samym na poziom ciśnienia tętniczego krwi. W naszych wstępnych badaniach odkryliśmy, że ekspresja jednego genu jest szczególnie podwyższona w naczyniach po przeprowadzeniu zablokowania receptora opioidowego. Wyższa ekspresja tego genu odpowiadała wzrostowi ciśnienia krwi, zaburzeniom naczyniowym i wzrostowi zdolności śródbłonna do przyciągania komórek układu odpornościowego. Te dane zachęciły nas do przeprowadzenia pionierskich badań nad rolą genu *Hmmr* w rozwoju nadciśnienia tętniczego.

Celem mojego projektu jest zbadanie roli genu *Hmmr* w regulacji ciśnienia tętniczego krwi, ze szczególnym skupieniem się na zbadaniu funkcji naczyń, ich przebudowy i stanu zapalnego. Ponadto w tym projekcie planujemy zsyntetyzować małą cząsteczkę, która blokując HMMR mogłaby być stosowana jako regulator ciśnienia tętniczego krwi. Naszym celem jest scharakteryzujemy nowego mechanizmu biorącego udział w regulacji ciśnienia krwi, będącego zależnym od endogennego układu opioidowego.

Przeprowadzone przez nas eksperymenty pozwolą poszerzyć wiedzę na temat roli *Hmmr* w rozwoju nadciśnienia tętniczego oraz wpływu na stan zapalny i dysfunkcję naczyniową związaną z nadciśnieniem. Główne eksperymenty zostaną przeprowadzone przy użyciu modelu z niefunkcyjnym genem *Hmmr*. Niedobór tego genu pozwoli nam zrozumieć, za jakie procesy ten gen jest odpowiedzialny. Aby sprawdzić działanie ochronne niedoboru *Hmmr* w tym modelu, wywołamy nadciśnienie za pomocą noradrenaliny. Podczas tego eksperymentu monitorowane będzie ciśnienie tętnicze krwi. Następnie spróbujemy obniżyć ciśnienie krwi za pomocą nowego związku chemicznego (który zostanie zsyntetyzowany w projekcie) hamującego HMMR w dwóch modelach nadciśnienia. Zastosowanie dwóch różnych modeli tej samej choroby ma na celu potwierdzić, że nasze wnioski można przełożyć na warunki rozwoju nadciśnienia tętniczego o różnej etiologii. Przeprowadzimy również eksperymenty *in vitro*, w których za pomocą specjalistycznego systemu będzie można ocenić zależne od *Hmmr* właściwości migracyjne komórek odpornościowych w kierunku wybranych białek chemotaktycznych, co pozwoli nam opisać rolę tego genu w rozwoju stanu zapalnego. Przewidujemy, że odkryjemy nową ścieżkę zaangażowaną w regulację ciśnienia tętniczego krwi. Ponadto w ramach projektu zostanie zsyntetyzowany nowy związek chemiczny, który jak przypuszczamy poprzez blokowanie HMMR będzie w stanie obniżyć ciśnienie tętnicze krwi.