

Dysfunkcje śródbłonna naczyń krwionośnych są niezwykle istotne zarówno z biologicznego, jak i z klinicznego punktu widzenia bowiem leżą one u podłoża zaburzeń naczyniowych będących istotą chorób takich jak nadciśnienie, miażdżycy, cukrzyca oraz powikłania cukrzycowe (mikro- i makroangiopatie). Co istotne, choroby te są nie tylko konsekwencją zaburzeń śródbłonna, ale jednocześnie stanowią ich przyczynę. Hiperlipidemia, hiperglikemia, hiperhomocysteinemia, stan zapalny, proces starzenia i naprężenia ścinające towarzyszące nadciśnieniu stanowią główne czynniki wpływające na dysfunkcje komórek śródbłonna. Szczególną uwagę poświęca się dysfunkcjom endotelium związanym ze stresem oksydacyjnym.

Obecnie wiadomo, że zaburzenie gospodarki redoks związane jest z niskim poziomem glutationu (GSH) w komórce. Dotychczasowe badania w tym obszarze skupiały się głównie na możliwości podwyższenia poziomu GSH poprzez podawanie egzogenego GSH i jego pochodnych, dostarczanie nietoksycznych prekursorów cysteiny czy zwiększenie szybkości redukcji glutationu utlenionego (GSSG) do GSH. Niestety, ze względu na niezdolność do penetracji przez błony, egzogenne podawanie GSH jest nieskuteczne. Z kolei suplementacja estrami GSH (metylowym, etylowym i propylowym) wiąże się z ryzykiem zatrucia produktami hydrolizy tych związków tj. metanolem, etanolem czy propanolem. Cysteina czyli aminokwas stymulujący syntezę GSH *de novo*, nie może być bezpośrednio stosowana jako lek, ze względu na wysoką neurotoksyczność. Prekursory cysteiny, tj. N-acetylocysteina (NAC), metionina czy kwas 2-oksotiazolidyno-4-karboksylowy (OTC), charakteryzują się znacznie mniejszą toksycznością, jednak przemiany tych związków wymagają nakładów energii, których dotknięte stresem oksydacyjnym komórki nie są w stanie pokryć. Dlatego też, poznanie mechanizmów regulacji biosyntezy glutationu *de novo* oraz sposobów modulowania tego procesu, może pozwolić na opracowanie skutecznych strategii terapeutycznych, mających na celu podwyższenie poziomu GSH w odpowiedzi na uszkodzenia oksydacyjne. W tym aspekcie, szczególną uwagę poświęca się ligazie γ -glutamylcysteinowej (GCL), która jest enzymem warunkującym szybkość syntezy glutationu. Niezależne grupy badawcze poszukują substancji modulujących ekspresję i aktywność GCL. Wyniki badań własnych sugerują, że jedną z takich substancji może być sulodeksyd (SDX).

Celem pracy jest weryfikacja hipotezy o antyoksydacyjnym działaniu SDX wobec śródbłonna naczyń krwionośnych związanym z modulacją szlaku biosyntezy i metabolizmu GSH, oraz określenie roli GCL w mechanizmie działania tego leku. W celu odpowiedzi na postawione pytania komórki śródbłonna żyły pępowinowej (HUVEC) poddane zostaną uszkodzeniom oksydacyjnym przy użyciu bodźców stresowych o różnym nasileniu. W obu modelach stresu oksydacyjnego oceniany będzie wpływ SDX na żywotność komórek, apoptozę, peroksydację lipidów, stężenie wewnątrzkomórkowego GSH oraz ekspresję badanych enzymów, zarówno na poziomie genu jak i białka.

Przewiduje się, że nasze badania odślonią nieopisany dotąd mechanizm antyoksydacyjnego działania SDX związanym z modulacją stężenia wewnątrzkomórkowego przeciwutleniacza – GSH. Zdolność SDX do modulacji ekspresji enzymów zaangażowanych w syntezę i metabolizm GSH czyni go obiecującą strategią terapeutyczną w leczeniu chorób związanych z oksydacyjnym uszkodzeniem śródbłonna naczyniowego.