

**Choroby układu sercowo-naczyniowego:** Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) analizy statystyczne monitorujące choroby o najwyższym odsetku zachorowalności są zatrważające. Liczba osób, które umrą w wyniku chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD) wzrośnie do 23,3 miliona w 2030 roku.

Miażdżyca to jedna z najczęściej występujących chorób aorty oraz tętnic średniej wielkości. W jej przebiegu obserwuje się dysfunkcję śródbłonka, stan zapalny, nagromadzenie lipidów, cholesterolu, wapnia oraz odpadów komórkowych w przestrzeni pomiędzy śródbłonkiem i warstwą mięśniową tętnicy. Skutkuje to tworzeniem się płytki miażdżycowej, przebudową naczyń krwionośnych oraz ostrym lub przewlekłym zwężeniem ich światła, co z kolei zaburza rytm przepływu krwi oraz ogranicza dopływ tlenu do różnych narządów organizmu. Nowoczesne strategie leczenia doprowadziły do zredukowania liczby zgonów z powodu chorób, będących następstwem miażdżycy. Poprawiły również jakość życia pacjentów. Pomimo to, arterioskleroza wciąż pozostaje groźną chorobą cywilizacyjną. Oznacza to konieczność poszukiwania nowych strategii i celów terapeutycznych.

**Rola stanu zapalnego w CVD:** Stan zapalny jest fizjologiczną reakcją organizmu na zranienia i czynniki patogenne powodujące infekcje. Niestety pełni również istotną rolę w patomechanizmie miażdżycy. W wyniku nagromadzenia się wielu czynników prozapalnych w okolicach uszkodzenia śródbłonka naczynia krwionośnego następuje rekrutacja leukocytów z krwi obwodowej co jest procesem charakteryzującym inicjację i progresję arteriosklerozy. Proces ten wymaga udziału wielu czynników stanu zapalnego, modulowanych przez komórki związane z wrodzoną jak i nabytą odpornością immunologiczną. W zaawansowanym stadium choroby blaszka miażdżycowa składa się głównie z makrofagów (MQ), limfocytów T, komórek mięśni gładkich (VSMC) oraz cholesterolu. Ich wzmożona akumulacja może prowadzić do przerwania ciągłości ściany naczynia, a w konsekwencji do wystąpienia zawału mięśnia sercowego. Identyfikacja czynników wyzwalających zapalenie i poznanie prozapalnych szlaków przekazywania sygnałów ma na celu rozwój nowych strategii przewidywania podatności organizmu na choroby, doboru i monitorowania terapii, a w przyszłości do opracowania nowych metod zapobiegania i leczenia miażdżycy.

**IFN $\gamma$  oraz białka STAT:** Interferony (IFN) są rodziną cytokin podzieloną na trzy typy (IFN-I, -II oraz -III). Typ II składa się z jednego przedstawiciela – interferonu gamma (IFN $\gamma$ ). Posiadający unikalne właściwości prozapalne IFN $\gamma$  pełni ważną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu odporności wrodzonej oraz nabytej, gdzie jest odpowiedzialny za aktywację makrofagów (MQ), komórek Natural Killer (NK), limfocytów B, komórek śródbłonka oraz mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych (VSMC). W przypadku zmian miażdżycowych ekspresja IFN $\gamma$  ulega znacznemu podwyższeniu, odgrywając w ten sposób kluczową rolę w patogenezie miażdżycy tętnic oraz wpływając na funkcje i właściwości wszystkich typów komórek obecnych w ścianie naczynia. Poprzez interakcję ze swoistym receptorem IFN $\gamma$  aktywuje białka STAT, w szczególności STAT1, tym samym odgrywa kluczową rolę w patologii i rozwoju miażdżycy. Homodimery STAT1 bezpośrednio aktywują geny prozapalne zawierające w promotorach element DNA (GAS). Dodatkowo pojawiają się dowody, że IFN $\gamma$  aktywuje również drugą kaskadę sygnałową, która pociąga za sobą tworzenie heterodimerów STAT1-STAT2 w połączeniu z białkiem IRF9 (kompleks ISGF3), który następnie promuje ekspresję odrębnego zestawu genów zawierających inny element DNA – ISRE. Ostatnie doniesienia wraz z wynikami uzyskanymi przez nasz zespół dostarczają nowych dowodów sugerujących, że aktywowane przez IFN $\gamma$  różnorodne kompleksy zawierające w sobie białko STAT1 stanowią zmienną pulę czynników regulujących zarówno ogólną, jak i specyficzną tkankowo odpowiedź zapalną komórek znajdujących się w naczyniach krwionośnych (MQ oraz VSMC). Są to komórki, których kondycja i właściwości decydują o początkach i rozwoju blaszki miażdżycowej.

**Prowadzone badania podstawowe i ich znaczenie:** Zostaną wykorzystane najnowocześniejsze technologie biologii molekularnej, takie jak sekwencjonowanie nowej generacji RNA (RNA-Seq) czy chromatyny (ChIP-Seq oraz ATAC-Seq). Do tego celu zostanie pozyskany z hodowli komórkowych, a następnie wyniki zostaną potwierdzone w blaszkach miażdżycowych pochodzących z modeli mysich. Pozwoli to na charakterystykę mechanizmów powstawania i rozwoju arteriosklerozy poprzez identyfikację pełnego spektrum zmian zależnych od białka STAT1 indukowanych przez IFN $\gamma$ , zarówno wspólnych jak i specyficznych dla każdego typu komórek (VSMC i MQ). Scharakteryzowanie roli białka STAT1 w eksperymentalnej i klinicznej miażdżycy tętnic, szczególnie w komórkach VSMC i MQ, uczyni geny docelowe STAT1 obiecującymi markerami diagnostycznymi. W związku z tym w projekcie planuje się także scharakteryzować swoisty dla zapalenia naczyń zależny od STAT1 „podpis molekularny”, który mógłby służyć do rozpoznania i monitorowania „miażdżycowo-specyficznych” odpowiedzi zapalnych podczas progresji choroby. Może to otworzyć obiecującą drogę do opracowania terapii celowanych i monitorowania leczenia miażdżycy tętnic.