

Przez wiele lat okołonaczyniowa tkana tłuszczowa (skrót PVAT od ang. *perivascular adipose tissue*) była pomijana przez naukowców badających anatomię człowieka. Aż do lat 90 ubiegłego wieku PVAT rutynowo była usuwana w trakcie przygotowywania naczyń krwionośnych do dalszych badań. W 1991 roku naukowcy wykazali jednak, iż wpływ PVAT na naczynia krwionośne jest bardzo istotny i tym samym zapoczątkowali nowy kierunek badań. Obecnie wiadomo, iż PVAT jako tkanka parakrylna bierze czynny udział w homeostazie naczyniowej, a jej dysfunkcje są nieodłącznie związane z miażdżycą, otyłością oraz insulinoopornością, tj. zmniejszoną wrażliwością tkanek obwodowych na insulinę. Wśród naukowców zajmujących się chorobami kardiometabolicznymi topowym tematem stała się również mikrobiom jelitowy. Szacuje się, że w ludzkim jelicie żyje 40 000 różnych gatunków bakterii, które wchłaniają około 10% codziennych składników odżywczych. Niestrawne węglowodany, takie jak błonnik czy skrobia, są wykorzystywane przez mikrobiom jelitowy do produkcji krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (do 6 węgli, skrót SCFA od ang. *short chain fatty acids*). Metabolity mikrobiomu jelitowego, w tym najczęściej kwas octowy, propionowy i masłowy, wpływają na m.in. na funkcjonowanie wątroby, trzustki czy tkanki tłuszczowej poprawiając metabolizm lipidów i glukozy, a przez to chroniąc przed otyłością i insulinoopornością. Pomimo tej wiedzy wciąż niewiele jest doniesień łączących mikrobiom jelitowy i PVAT, tkankę tak istotną z punktu widzenia rozwoju chorób kardiometabolicznych.

Celem projektu jest zbadanie wpływu mikrobiomu jelitowego na okołonaczyniową tkankę tłuszczową. Aby zapewnić wielopłaszczyznowość badań zostanie wykorzystany zarówno myszy model jak i model *in situ* funkcjonalnej tkanki tłuszczowej (izolowanej, zdrowej tkanki tłuszczowej wprowadzonej w hodowlę i stymulowanej różnymi czynnikami). W celu zbadania pośredniego wpływu mikrobiomu jelitowego na tkankę tłuszczową, w tym okołonaczyniową, myszy karmione będą dietą bogatą w błonnik, który wykorzystywany jest do produkcji SCFA. W kolejnym punkcie zbadany zostanie bezpośredni wpływ trzech najpowszechniejszych metabolitów mikrobiomu jelitowego na PVAT nie tylko przez zmodyfikowanie mysiej paszy dodatkiem SCFA (model myszy), ale także stymulację tymi kwasami zdrowej tkanki tłuszczowej (model *in situ*). Główną techniką badawczą wykorzystywaną do badania pVAT będzie spektroskopia ramanowska. Technika ta opiera się na nieelastycznym rozpraszaniu światła i jest coraz powszechniej wykorzystywana do badań biochemicznych. Jej głównymi zaletami jest brak konieczności przygotowania próbki, wysoka specyficzność chemiczna, ponadto metoda ta nie niszczy badanej próbki i nie wymaga znakowania. Do obrazowania zmian strukturalnych wykorzystana będzie również mikroskopia fluorescencyjna z barwieniami na obecność jąder, kropli lipidowych oraz mitochondriów. Ponad to w celu zbadania rozwoju stanu zapalnego zostanie wykonany standardowo używany kit ELISA 6-keto-PGF1 α . Dodatkowym celem projektu jest zbadanie wpływu mikrobiomu jelitowego na dysfunkcyjną tkankę tłuszczową. Myszy model insulinooporności wywołanej otyłością indukowaną dietą zapewni mieszana dieta wysokotłuszczowa wzbogacona o dodatek poszczególnych SCFA lub błonnika. Stan mikrobiomu jelitowego będzie badany z użyciem sekwencjonowania nowej generacji (Next Generation Sequencing - NGS). Przypuszczamy, że mikroflora jelitowa za pośrednictwem SCFA będzie oddziaływać na PVAT i (przynajmniej częściowo) odwróci negatywny wpływ otyłości i insulinooporności spowodowanej dietą wysokotłuszczową.

Kompleksowa analiza zmian chemicznych zachodzących w okołonaczyniowej tkance tłuszczowej podczas rozwoju, a także leczenia insulinooporności wywołanej otyłością umożliwi szersze spojrzenie na choroby metaboliczne. Rezultaty przeprowadzonych badań mogą mieć także znaczenie w nowych terapiach tych schorzeń.