

Starzenie się organizmu jest ważnym czynnikiem ryzyka wielu chorób, w tym chorób układu krążenia. Starzejącemu się organizmowi towarzyszy przewlekły stan zapalny o niskiej intensywności, który nazwany ostatnio (inflamm-ageing), a prowadzi do przyspieszonego rozwoju dysfunkcji śródbłonna i sztywności naczyń krwionośnych. Te dwa fenotypowe wyznaczniki starczego stanu zapalnego; dysfunkcja śródbłonna i sztywność naczyń krwionośnych, oceniane w warunkach klinicznych, mają wartość prognostyczną w chorobach układu krążenia, a poprawa czynności śródbłonna i zmniejszenie sztywności naczyń krwionośnych ma skutki terapeutyczne. Nie poznane są jednak mechanizmy starczego stanu zapalnego (inflamm-ageing).

Nasze wstępne wyniki wskazują po raz pierwszy na to, że u myszy E3L.CETP, które stanowią unikatowy model łagodnej hiperlipidemii z profilem lipidowym podobnym do ludzi, rozwija się starczy stan zapalny (inflamm-ageing) i przyspieszona zależna od wieku dysfunkcja śródbłonna, której towarzyszy najpierw zmiana przekąźnictwa śródbłonkowego z tlenu azotu na nadtlenek wodoru, a potem zaburzenie czynności mitochondriów ściany naczynia krwionośnego, i te znaleziska, mogą sugerować przeprogramowanie metaboliczne ściany naczyń krwionośnych.

Stawiamy więc hipotezę, że w przyspieszonej dysfunkcji naczyń krwionośnych zależnej od wieku u myszy E3L.CETP odgrywa rolę przeprogramowanie metaboliczne i te mechanizmy mogą stanowić nowe wytłumaczenie dla rozwoju starczego stanu zapalnego („inflamm-ageing”) i jego naczyniowych skutków, takich jak utrzymujący się stan zapalny ściany naczyń krwionośnych, zwiększona wrażliwość ściany naczyń krwionośnych na bodźce zapalne, dysfunkcja śródbłonna i sztywność naczyń krwionośnych.

W przedstawionym projekcie, zamierzamy scharakteryzować metaboliczne wyznaczniki starczego stanu zapalnego w modelach mysich, a w szczególności zbadać mechanizmy i znaczenie przeprogramowania metabolicznego w rozwoju zależnej od wieku dysfunkcji śródbłonna w dużych naczyniach krwionośnych oraz w mikrokrażeniu wieńcowym, jak również w rozwoju sztywności naczyń krwionośnych. Projekt ma charakter interdyscyplinarny i wykorzystuje nowoczesne i unikatowe metodologie badawcze, takie jak np. obrazowanie magnetyczno-rezonansowe (MRI) do badania czynności śródbłonna *in vivo* u myszy, urządzenia mikroprzepływowe do scharakteryzowania pierwotnych komórek śródbłonna wyizolowanych od myszy *in vitro*, oraz metody metabolomiki celowanej i niecelowanej do badania szlaków metabolicznych dysfunkcyjnego śródbłonna i naczyń krwionośnych *ex vivo*.

Ponieważ, dysfunkcja śródbłonna i sztywność naczyń krwionośnych stanowią najważniejsze czynnościowe wyznaczniki starzejącego się układu krążenia prowadzącego do chorób układu krążenia, poznanie nowych metabolicznych mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój starczego stanu zapalnego może przynieść nowe perspektywy terapeutyczne.