

Naczynia krwionośne zbudowane są z trzech głównych warstw: wewnętrznej, środkowej oraz zewnętrznej. Błona wewnętrzna zbudowana jest z pojedynczej warstwy komórek śródbłonna pokrytych glikokaliksem. Umieszczenie komórek śródbłonna sprawia, że stanowią one naturalną granicę między krwią a tkanką, i tym samym jako pierwsze biorą udział w odpowiedzi na wszelkie bodźce fizyczne i chemiczne. W odpowiedzi na stan zapalny, komórki śródbłonna mogą zmieniać ilość wydzielanych substancji biologicznie czynnych, regulować transport substancji przez ścianę naczynia, regulować zachowanie komórek mięśniowych gładkich, oraz napięcie ścian naczyń krwionośnych. Proces zapalny komórek śródbłonna jest obserwowany podczas rozwoju chorób cywilizacyjnych np. miażdżycy, nadciśnienia, chorób nowotworowych, oraz cukrzycy typu 2. W obecnych czasach nacisk na skuteczne leczenie chorób cywilizacyjnych jest ogromny, jednakże bez odpowiedniej metodyki badawczej prowadzącej do skutecznej biomedycyny śródbłonna w naczyniu krwionośnym wydaje się niemożliwe.

W niniejszym projekcie proponuję opracowanie unikatowej metodyki badawczej do wieloparametrowej oceny fenotypu śródbłonna w izolowanych naczyniach krwionośnych. Zaproponowana metodologia oparta na synergii i komplementarności technik obrazowania: ramanowskiego, fluorescencyjnej i mikroskopii sił atomowych (AFM) wsparta dodatkowymi technikami, takimi jak chromatografia cieczowa z tandemową spektrometrią mas (LC-MS/MS) czy badaniami funkcjonalności naczyń krwionośnych przyczyni się do kompleksowego zrozumienia zmian chemicznych, biologicznych, nanostrukturalnych i funkcjonalnych zachodzących w aktywowanym/dysfunkcyjnym śródbłonku w izolowanym mysim naczyniu krwionośnym, oraz zależności tych zmian od leków wazoprotekcyjnych (inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2-I), oraz innych).

Nowa generacja leków stosowanych do leczenia cukrzycy typu 2 to inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (ang. *sodium-glucose co-transporter 2*, SGLT2-I), których spektrum działania wykracza daleko poza systemową redukcję glukozy we krwi pacjentów poprzez zablokowanie wtórnej reabsorpcji glukozy z moczu pierwotnego, i wydalenie nadmiaru glukozy z organizmu wraz z moczem. Postuluje się, że SGLT2-I mogą wykazywać ochronny wpływ na śródbłonek zarówno w stanach hiperglikemicznych, jak i w stanie zapalnym naczyń krwionośnych. Mechanizm działania SGLT2-I na naczynia krwionośne nie został do końca poznany, dlatego w tym projekcie proponuję opracowanie unikalnej metodologii mającej na celu scharakteryzowanie zmian właściwości chemicznych, biologicznych, nanostrukturalnych i funkcjonalnych w aktywowanych/dysfunkcyjnych komórkach śródbłonna w izolowanych naczyniach krwionośnych. Pierwszy etap projektu obejmuje zastosowanie opracowanej metodyki badawczej do scharakteryzowania wpływu SGLT2-I na aktywowany śródbłonek w stanie zapalnym lub stanie hiperglikemii, natomiast drugi etap obejmuje zastosowanie opracowanej metodyki badawczej do weryfikacji skuteczności terapeutycznej SGLT2-I w odwracaniu dysfunkcji śródbłonna.