

Miażdżyca jest główną przyczyną chorób serca i udarów mózgu. Zaburzenia takie, jak np. zbyt wysoki poziom glukozy we krwi, przyspieszają postęp choroby poprzez przedwczesne starzenie się (senescencję) komórek, zwłaszcza komórek śródbłonka (EC) i mięśniówki gładkiej naczyń (VSMC). Starzejące się komórki nie proliferują, ale też nie obumierają. Nasze badania pokazują, że komórki te modulują swoje środowisko i wpływają na inne komórki poprzez wydzielanie szeregu prozapalnych cytokin, chemokin i czynników wzrostu, które mogą nasilać rozwój zmian miażdżycowych. Czynniki te rekrutują ponadto komórki układu odpornościowego, takie jak makrofagi, które mogą usuwać komórki starzejące się. Ale dlaczego niektóre starzejące się komórki gromadzą się, podczas gdy inne są usuwane? Co jest przyczyną zaburzonego usuwania i w efekcie akumulacji komórek aktywnie produkujących szereg prozapalnych i promiażdżycowych czynników? Nasze wstępne dane wskazują, że może to zależeć od warunków indukujących starzenie komórkowe. Jednak rodzaj tkanki, cząsteczki prezentowane na powierzchni lub wydzielane przez komórki, jak i upośledzona funkcja fagocytów też mogą mieć duże znaczenie.

Niestety badanie starzejących się komórek następuje pewnych trudności z uwagi na brak jednoznacznych i uniwersalnych markerów. Komórki te zazwyczaj są definiowane poprzez jednoczesne wykrywanie kilku markerów biochemicznych, takich jak ekspresja i sekrecja białek związanych ze starzeniem oraz uszkodzenia DNA, chociaż nie są to cechy, które charakteryzują wyłącznie starzejące się komórki. Dlatego istnieje potrzeba zidentyfikowania nowych markerów senescencji, które w sposób jednoznaczny definiowałyby te komórki.

Hiperglikemia, czyli zbyt wysoki poziom cukru we krwi, przyspiesza miażdżycę poprzez zwiększony stres oksydacyjny, który m.in. przyspiesza starzenie się komórek. Jednak nie do końca wiadomo, dlaczego komórkowe mechanizmy antyoksydacyjne stają się niewydolne w miażdżycy. Czynnikiem transkrypcyjnym NFE2L2 (NRF2) jest nadrzędnym regulatorem wewnątrzkomórkowej homeostazy redoks, a jego aktywność jest ściśle regulowana przez stres oksydacyjny. Nasze poprzednie badania wykazały istotną rolę tego białka w angiogenezie po incydencie niedokrwienia, w rozwoju nowotworów i w zaburzeniach neurologicznych. Co ważne, aktywność Nrf2 spada wraz z wiekiem i w cukrzycy. Niedobór tego czynnika prowadzi do upośledzenia odpowiedzi antyoksydacyjnej i zmniejszenia aktywności fagocytarnej makrofagów.

W związku z powyższym niniejszy projekt opiera się na dwóch hipotezach: 1) Hiperglikemia indukuje specyficzne markery związane ze starzeniem się komórek EC i VSMC oraz upośledza rozpoznawanie i usuwanie tych komórek w ścianie naczyń krwionośnych przez makrofagi, oraz 2) Zmniejszona aktywność Nrf2 w makrofagach zwiększa stres oksydacyjny, zaburza funkcję i osłabia aktywność fagocytarną tych komórek, co przyczynia się do progresji blaszki miażdżycowej. Aby przetestować te hipotezy, zrealizujemy dwa cele badawcze: 1) Określenie wpływu hiperglikemii na transkryptom, proteom i sekretom starzejących się komórek EC i VSMC oraz ich oddziaływanie z makrofagami oraz 2) Określenie wpływu niedoboru Nrf2 na fenotyp i funkcję makrofagów oraz ich rolę w rozwoju blaszki miażdżycowej.

Jesteśmy przekonani, że wyniki tego projektu przyczynią się do lepszego zrozumienia biologii starzejących się komórek, ich roli w homeostazie i chorobach naczyń. Wierzimy, że zaplanowane na szeroką skalę analizy z wykorzystaniem mysich i ludzkich komórek i tkanek pozwolą nam zidentyfikować nowe wspólne cechy starzejących się komórek powstających w warunkach hiperglikemii. W przyszłości, mogłyby one posłużyć jako biomarkery umożliwiające identyfikację tych komórek w cukrzycy. Jesteśmy również przekonani, że projekt ten pomoże zidentyfikować geny i szlaki sygnałowe kluczowe dla interakcji starzejących się komórek EC i VSMC z makrofagami i dla efektywnego usuwania starzejących się komórek z blaszek miażdżycowych. W przyszłości modyfikacja tych kluczowych ścieżek sygnałowych może złagodzić lub nawet zatrzymać progresję miażdżycy.