

Naczynia krwionośne są od wewnątrz wyścielone pojedynczą warstwą komórek śródbłonka. Śródbłonek jest niezbędnym regulatorem ich funkcji. To on wysyła sygnał do rozkurczu naczyń oraz utrzymuje ich przeciwzakrzepowy i przeciwzapalny fenotyp. Dobra kondycja śródbłonka decyduje o prawidłowym działaniu układu krążenia. Jednym z głównych czynników ryzyka chorób tego układu jest starzenie. Wraz z globalnymi zmianami demograficznymi, choroby te stają się kluczowym problemem społecznym.

Podstawowym mechanizmem odpowiedzialnym za dysfunkcję komórek śródbłonka i rozwój chorób układu krążenia jest niedobór tlenu azotu (NO). Przyjmuje się, że wynika on z obniżonej produkcji NO w śródbłonku oraz z jego neutralizacji przez reaktywne formy tlenu. W naszym projekcie proponujemy szersze spojrzenie: że ograniczona biodostępność NO w ścianie naczyń krwionośnych może również wynikać z innych mechanizmów, które być może są mechanizmami dominującymi w patologii śródbłonka. Stawiamy hipotezę, że dysfunkcja śródbłonka i niekorzystne zmiany w układzie krążenia pojawiające się w trakcie starzenia wynikają z masywnej agregacji S-nitrozowanych białek, która regulowana jest przez białko Keap1. S-nitrozacja jest potranslacyjną modyfikacją białek, która polega na przyłączeniu NO do reszt cysteiny. Proces ten katalizowany jest przez kompleks enzymatyczny, w którym główną rolę odgrywa Keap1. Nasze badania pokazują, że S-nitrozacja jest nasiloną w przedwcześnie starzejących się komórkach śródbłonka, co prowadzi do agregacji białek w cytoplazmie. Celem projektu jest zbadanie czy ma to znaczenie dla funkcji naczyń krwionośnych i czy ten sam mechanizm wywołuje patologiczne zmiany w naczyniach krwionośnych w trakcie fizjologicznego starzenia. Jeżeli proponowana przez nas hipoteza potwierdzi się, planujemy podjąć próbę przedklinicznej terapii eksperymentalnej i odwrócić niekorzystne zmiany w śródbłonku i naczyniach krwionośnych za pomocą modulacji poziomu i aktywności białka Keap1 lub poprzez użycie cząsteczki opiekuńczej hamującej agregację białek.

Wiedza uzyskana dzięki realizacji projektu umożliwi określenie znaczenia niedawno odkrytego przez nas kompleksu enzymatycznego S-nitrozacji w naczyniach krwionośnych, zweryfikowanie nietypowego mechanizmu obniżonej biodostępności NO w starzejących się naczyniach krwionośnych oraz zrozumienie funkcjonalnego znaczenia agregacji białek w układzie krążenia.