

Oksylipiny są bioaktywnymi przekąźnikami lipidowymi powstającymi w wyniku utleniania wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (WNKT), do których należą kwas arachidonowy (AA), eikozapentaenowy (EPA) oraz dokozaheksaenowy (DHA). Oksylipiny będące metabolitami AA to między innymi eikozanoidy charakteryzujące się przede wszystkim działaniem prozapalnym (np. prostaglandyny), ale również działaniem naczynioochronnym (np. prostacyklina PGI₂, kwasy epoksy-eikozatrienowe EET). W ostatnich latach coraz większą uwagę poświęca się oksylipinom powstającym z AA, EPA oraz DHA określanym w literaturze jako „*specialized pro-resolving mediators*” (SPM; np. lipoksyny LX, marezyny MaR, rezolwiny RvE oraz RvD), które w przeciwieństwie do eikozanoidów, uczestniczą w procesie odwracania toczącego się procesu zapalnego oraz w regeneracji uszkodzonych tkanek. Brak „wygaszenia” aktywnego stanu zapalnego, czyli zaburzenie zmiany profilu biosyntezy oksylipin z prozapalnych eikozanoidów na SPM, może przyczynić się do chronicznego zapalenia naczyń krwionośnych, a w konsekwencji doprowadzić do rozwoju dysfunkcji śródbłonna (DŚ) naczyń wieńcowych i obwodowych. Pomimo bogatej i ciągle wzrastającej wiedzy o roli przekąźników lipidowych w mechanizmach zaangażowanych w rozwój dysfunkcji śródbłonna naczyniowego, do chwili obecnej nie określono profilu oksylipin, który byłby specyficzny dla dysfunkcji śródbłonna naczyń wieńcowych i obwodowych rozwijającej się w odpowiedzi na hiperlipidemię oraz wiek, a tym samym mógłby pomóc we wczesnej diagnostyce, zapobieganiu i efektywnemu leczeniu DŚ oraz chorób układu sercowo-naczyniowego (np. miażdżycy). Obecnie wiodącą techniką umożliwiającą szerokie niecelowane profilowanie lipidów w próbkach biologicznych jest połączenie wysokosprawnej chromatografii cieczowej z wysokorozdzielczą spektrometrią mas (UPLC-HRMS), natomiast do oznaczenia stężenia wybranych przekąźników lipidowych stosowana jest tandemowa spektrometria mas (UPLC-MS/MS). Biorąc pod uwagę znaczącą rolę oksylipin w regulacji odpowiedzi zapalnej oraz funkcji naczyń krwionośnych, stawiamy hipotezę, iż szeroka analiza lipidomiczna z zastosowaniem metod UPLC-MS pozwoli na zidentyfikowanie specyficznego profilu oksylipin odzwierciedlającego dysfunkcję śródbłonna naczyń wieńcowych i obwodowych rozwijającą się w hiperlipidemii u starzejących się myszy. Co ciekawe, badania oceny profilu oksylipin w odniesieniu do funkcji i fenotypu naczyń wieńcowych i obwodowych w hiperlipidemii postępującej wraz z wiekiem nie zostały dotychczas przeprowadzone.

Celem projektu jest zatem opracowanie nowych metod lipidomiki niecelowanej UPLC-HRMS oraz celowanej UPLC-MS/MS, i zastosowanie ich do identyfikacji specyficznego profilu oksylipin odzwierciedlającego dysfunkcję naczyń wieńcowych oraz obwodowych rozwijającą się w hiperlipidemii wraz z wiekiem, a także zweryfikowanie czy poprawa funkcji naczyń w wyniku zastosowanej strategii naczynioochronnej (metformina lub atorwastatyna, oraz suplementacja WNKT) związana jest ze zmianą profilu oksylipin i zmianą kierunku ich biosyntezy u myszy dyslipidemicznych E3L.CETP. Profilowanie oksylipin zostanie przeprowadzone w odniesieniu do kompleksowej analizy funkcji śródbłonna wykonanej w warunkach *in vivo*, *ex vivo* oraz w oparciu o pomiary biochemiczne i (immuno)-histologiczne.

Ważnym aspektem planowanych w ramach projektu badań, jest zastosowanie myszy transgenicznych APOE*3Leiden.CETP (E3L.CETP) charakteryzujących się ludzkim profilem lipidowym. Według naszych badań wstępnych, rozwój dysfunkcji śródbłonna naczyniowego u myszy E3L.CETP jest zależny od hiperlipidemii oraz wieku, a co ciekawe, rozwój dysfunkcji śródbłonna naczyń wieńcowych znacznie wyprzedza dysfunkcję naczyń obwodowych.

Podsumowując, zaproponowany projekt badawczy obejmujący szerokie profilowanie lipidomiczne w połączeniu z wielokierunkową oceną funkcji naczyń krwionośnych, pozwoli na identyfikację specyficznego profilu oksylipin odzwierciedlającego dysfunkcję naczyń wieńcowych oraz obwodowych rozwijającą się w wyniku hiperlipidemii oraz starzenia u myszy dyslipidemicznych z ludzkim profilem lipidowym E3L.CETP, który mógłby stanowić nowe podejście w diagnostyce, zapobieganiu i leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego u ludzi. Ponadto, znalezienie powiązania pomiędzy dysfunkcją śródbłonna naczyniowego, profilem oksylipin i jego zmianą w wyniku zastosowanej strategii naczynioochronnej oraz suplementacji WNKT pozwoli na lepsze poznanie i zrozumienie mechanizmów oraz farmakologii „wygaszania” stanu zapalnego zależnych od oksylipin (SPM), które mogą okazać się istotne w efektywnej terapii dysfunkcji śródbłonna naczyń wieńcowych i obwodowych.