

Komórki śródbłonna wyścielające naczynia krwionośne, odpowiadają za dostarczenie składników odżywczych i tlenu do tkanek i narządów oraz regulują usuwanie produktów ubocznych reakcji komórkowych. Ponadto odpowiadają za utrzymywanie ciśnienia krwi, tworzenie nowych naczyń oraz regulują procesy zapalne i zakrzepowe. Dysfunkcja śródbłonna odgrywa kluczową rolę w patofizjologii chorób sercowo-naczyniowych, takich jak miażdżycy, nadciśnienie tętnicze czy niewydolność serca, ale także w rozwoju nowotworów, neurodegeneracji czy chorób zakaźnych. Obecnie nie ma dostępnych celowanych rozwiązań terapeutycznych ukierunkowanych na śródbłonek naczyniowy. Udowodniono, że niektóre leki np. obniżające stężenie krążącego cholesterolu, takie jak statyny, wykazują korzystne działanie na śródbłonek. Jednak zastosowanie statyn u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zastępowane jest innowacyjnymi lekami hipolipemizującymi. Należą do nich inhibitory PCSK9 (PCSK9i), które redukują w silniejszym stopniu stężenie cholesterolu LDL w osoczu. Wciąż jednak niewiele wiadomo na temat mechanizmów ich działania na śródbłonek.

Celem tego projektu będzie zbadanie mechanizmów działania nowych terapii obniżających poziom lipidów na funkcję śródbłonna. W pierwszej fazie badań wykorzystamy hodowle linii komórek śródbłonna oraz komórki izolowane z ludzkiego oraz mysiego serca, aby określić wpływ PCSK9i na funkcję śródbłonna i porównać zaobserwowane efekty ze statynami w warunkach normalnych i patologicznych, takich jak hiperlipidemia, stres oksydacyjny czy niedotlenienie. Komórki pierwotne zostaną wyizolowane z fragmentów ludzkiego serca pobranego od biorcy przeszczepu we współpracy z Kliniką Kardiologii i Chirurgii Naczyń Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego (UCK) w Gdańsku oraz z serc myszy z hiperlipidemią. Oceniona zostanie funkcja śródbłonna oraz mechanizmy zaangażowane w procesy zapalne i energetyczne komórek. Druga faza badań obejmuje eksperymenty na mysim modelu hiperlipidemii. Myszy z homo- i heterozygotycznym nokautem w genie kodującym receptor dla LDL (LDLR) zostaną potraktowane PCSK9i oraz regulatorami angiogenezy. Podczas badań z wykorzystaniem modeli zwierzęcych zweryfikowane zostaną mechanizmy zaobserwowane w pierwszym etapie projektu. Ostatnia faza badań obejmuje analizy u pacjentów cierpiących na hipercholesterolemię rodzinną (FH). We współpracy z Zakładem Diagnostyki Chorób Serca UCK, przeprowadzimy nieinwazyjne badanie mikrokrążenia, a pomiary będą wykonywane u pacjentów z FH przed i po 3 miesiącach terapii lekami będącymi inhibitorami PCSK9. Od pacjentów pobierane będą również próbki krwi, w których zostaną zmierzone parametry funkcji śródbłonna, stresu oksydacyjnego oraz dysfunkcji mitochondriów.

Projekt ten wykaże efekty działania PCSK9i na śródbłonek i pozwoli na identyfikację mechanizmów związanych z funkcją komórki i mitochondriów, biogenezą i dynamiką mitochondriów, a także składem lipidów błon mitochondrialnych. Zakładamy, że badania te wskażą nowe cele terapii dysfunkcji śródbłonna naczyniowego przyczyniające się do aktywacji mechanizmów regeneracyjnych niewydolnego serca i innych narządów takich jak mózgu, nerek czy płuc.