Tytuł: Analiza wpływu stresu proteotoksycznego na homeostazę cholesterolu i jego związków z ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych i nowotworów.

Choroby układu sercowo-naczyniowego będące wynikiem miażdżycy oraz nowotwory są głównymi przyczynami zgonów na świecie. Powszechnie przyjmuje się, że za rozwój miażdżycy odpowiedzialny jest wysoki poziom cholesterolu we krwi (zwłaszcza frakcji lipoprotein o niskiej gęstości, LDL, nazywanych „złym cholesterolem"). Dlatego zaleca się farmakologiczne obniżanie poziomu cholesterolu we krwi. Aby to osiągnąć, można zablokować syntezę cholesterolu (stosując statyny), zahamować jego wchłanianie w jelitach lub zwiększyć wychwyt cholesterolu z krwi przez komórki posiadające receptor LDL (LDLR), głównie w wątrobie. W prowadzonych do tej pory badaniach zauważyliśmy, że podniesienie temperatury ciała może prowadzić do zwiększenia liczby receptorów LDLR i jest to bezpośrednio zależne od białka HSF1. HSF1 jest głównym czynnikiem transkrypcyjnym aktywowanym przez różne formy stresu proteotoksycznego (czyli wywołującego uszkodzenia białek w komórce). Nasza obserwacja sugeruje, że aktywacja HSF1 (zachodząca np. podczas gorączki czy hipertermii) mogłaby obniżać poziom cholesterolu w krążeniu i przeciwdziałać miażdżycy, a zatem byłaby korzystna dla organizmu. Dostępne w literaturze wyniki badań dotyczących udziału HSF1 w rozwoju miażdżycy są niejednoznaczne. Może wynikać to z faktu, że niektóre z nich uzyskano stosując mysi model miażdżycy, w którym zwierzęta pozbawione są genu kodującego receptor LDL (*Ldlr* knockout). Z drugiej strony, wiadomo, że nadmierna aktywność HSF1 w nowotworach może skutkować gorszym rokowaniem dla pacjenta. Jednocześnie obniżony poziom lipidów (a więc cholesterolu) w surowicy jest związany z podwyższonym ryzykiem wystąpienia nowotworu. Chociaż choroby układu sercowo-naczyniowego i nowotwory mają pewne wspólne czynniki ryzyka i często są chorobami współistniejącymi, istnieje niewiele badań wyjaśniających wzajemne powiązania między nimi, w szczególności wpływ stresu termicznego i HSF1 na ich rozwój.

W naszych badaniach planujemy utworzyć mysi model eksperymentalny z nokautem genu *Apoe* (u myszy tych pod wpływem diety wysokotłuszczowej rozwija się miażdżyca aorty), nokautem genu *Hsf1* oraz podwójnym nokautem (*Apoe* i *Hsf1*). Wykorzystując uzyskany model i linie ludzkich komórek nowotworowych z normalnym poziomem HSF1 oraz bez HSF1, zamierzamy ocenić jak stres termiczny wpływa na ekspresję LDLR. Zamierzamy również zbadać wpływ zmian LDLR na procesy związane z rozwojem miażdżycy, takie jak zdolność komórek do pobierania cholesterolu, poziom cholesterolu we krwi, profil cytokin zapalnych, a także zdolność makrofagów do pochłaniania utlenionego LDL. Indukując rozwój miażdżycy poprzez dietę wysokotłuszczową zbadamy jaki jest wpływ braku HSF1 na rozwój miażdżycy u myszy, profil lipidów i cytokin we krwi oraz funkcję makrofagów. Następnie, wykorzystując mysi model czerniaka, zbadamy jak HSF1 i współistniejąca miażdżyca wpływają na rozwój nowotworu.

Proponowany projekt powinien wyjaśnić hipotetyczną rolę stresu proteotoksycznego i HSF1 w rozwoju miażdżycy (lub, dokładniej, czy brak HSF1 będzie sprzyjał jej rozwojowi). Zakładamy, że będziemy w stanie określić, które procesy zapalne towarzyszą rozwojowi miażdżycy i które z nich są zależne od HSF1. Wyjaśnimy również, czy dieta bogata w tłuszcze, prowadząca do miażdżycy, może sprzyjać wzrostowi guza i jaką rolę w tym procesie odgrywa HSF1.