

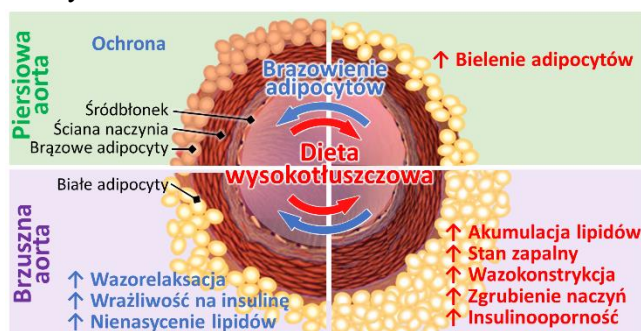
Heterogeniczność okolonaczyniowej tkanki tłuszczowej w procesie brązowienia: na skrzyżowaniu spektroskopii ramanowskiej pojedynczych komórek i patofizjologii adipocytów

Liczba osób na całym świecie cierpiących na otyłość od 1975 roku prawie się potroiła. W 2019 r. ponad połowa (53%) dorosłych mieszkających w Unii Europejskiej miała nadwagę lub była otyła, a po pandemii Covid-19 sytuacja ta pogorszyła się jeszcze bardziej. Otyłości można zapobiegać, jednakże ze względu na jej coraz większą liczbę przypadków, istnieje pilna potrzeba opracowania skutecznego leczenia farmakologicznego, nowych systemowych strategii terapeutycznych oraz zrozumienia fizjologii i zmian patologicznych w tkance tłuszczowej. Do tej pory wiadomo, że stan układu krążenia jest nierozdzielnie związany z kondycją śródbłonna naczyniowego, a badania koncentrują się na jego dysfunkcji. Ostatnie dekady ujawniły, że okolonaczyniowa tkanka tłuszczowa (ang. *perivascular adipose tissue*, PVAT) otaczająca aortę może przyczyniać się do dysfunkcji śródbłonna i rozwoju chorób cywilizacyjnych, tj. miażdżycy i otyłości. W związku z tym, **PVAT jest uznawany za nowy czynnik biorący udział w progresji chorób naczyniowych**, a tym samym staje się nowym celem o niezbadanym potencjale terapeutycznym.

Heterogeniczność adipocytów PVAT skutkuje regionalnymi różnicami w ich fenotypie, umożliwiającymi wyróżnienie obszaru w odcinku aorty piersiowej z komórkami przypominającymi brązową tkankę tłuszczową (ang. *brown adipose tissue*, BAT) oraz takich o charakterystyce białej tkanki tłuszczowej (ang. *white adipose tissue*, WAT) w części brzusznej aorty. Taka różnorodność fenotypu komórek niesie za sobą konsekwencje pod względem funkcjonalności, a także ujawnia się w procesach patologicznych. W otyłości spowodowanej dietą wysokotłuszczową (HFD) zmiany związane z metabolizmem lipidów prowadzą do zwiększonej akumulacji tłuszczu w WAT i zaburzenia termogenicznej funkcji BAT. Ostatnie badania wykazały, że **proces ten jest odwracalny i sugeruje się, że aktywacja adipocytów WAT pod wpływem określonych bodźców prowadzi do powstania niedawno zidentyfikowanego typu tłuszczu – adipocytów beżowych**. Wspomniany proces nazywa się brązowieniem lub beżowieniem i jest obiecującą strategią leczenia otyłości, tym samym brązowienie adipocytów PVAT może być kluczowym naczynioprotekcyjnym działaniem w celu utrzymania prawidłowej funkcjonalności naczyń krwionośnych.

Ze względu na plastyczność PVAT, **stawiamy hipotezę że heterogeniczną odpowiedź PVAT na HFD można przywrócić poprzez zmianę diety, a proces ten można dodatkowo wzmocnić poprzez indukcję brązowego fenotypu PVAT, co z kolei będzie miało działanie wazoprotekcyjne na aortę (Ryc.1)**. Wśród dość ograniczonej liczby konwencjonalnych technik do badania tkanki tłuszczowej zalety techniki spektroskopii ramanowskiej i jej wszechstronność czynią ją obiecującym narzędziem do tego typu badań. Jako technika label-free, mikroskopia ramanowska umożliwia badanie składu chemicznego, w tym profilu lipidowego, i łączy go z obrazowaniem w wysokiej rozdzielczości i wizualizacją składników próbki. **Obrazowanie ramanowskie umożliwia szybkie badanie wpływu substancji czynnej na przemianę pojedynczych adipocytów i heterogeniczności odpowiedzi PVAT**. W oparciu o kilka istotnych markerów ramanowskich, w tym o stopień nienasycenia lipidów, możliwa jest charakterystyka jakościowa i ilościowa lipidów w tkance tłuszczowej. Stopień nienasycenia lipidów jest parametrem stosowanym jako wskaźnik zapalenia PVAT i komórek ściany naczyń. W tym projekcie, stopień nienasycenia lipidów posłuży jako spektroskopowy marker brązowienia adipocytów.

Celem projektu jest **opracowanie i walidacja unikatowej metodologii opartej na spektroskopii ramanowskiej pojedynczych komórek do analizy adipocytów PVAT oraz wyjaśnienie mechanizmów molekularnych stojących za heterogenicznością PVAT i zmianami w składzie lipidów PVAT pod wpływem HFD i jej odwróceniem poprzez sekwencjonowanie RNA**. Opracowana metodologia znajdzie zastosowanie w badaniach heterogeniczności PVAT, wpływu HFD na profile lipidowe PVAT oraz w badaniach farmakologicznych brązowienia adipocytów PVAT. W projekcie wykorzystano opracowanie modelu *in vitro* w połączeniu z technikami biologii molekularnej, a następnie weryfikację *in vivo* wpływu brązowienia PVAT na naczynia krwionośne w kontekście otyłości. Daleko idącym celem tego projektu jest zaimplementowanie techniki obrazowania ramanowskiego jako narzędzia do szybkiego testowania nowych lub strukturalnie zmodyfikowanych cząsteczek prowadzących do brązowienia tkanki tłuszczowej. Biorąc pod uwagę znaczenie PVAT dla układu sercowo-naczyniowego, odwrócenie skutków HFD poprzez zmiany składu lipidów w PVAT z pozytywnym wpływem na funkcję śródbłonna stanowi poważne wyzwanie i szansę dla biomedycyny naczyniowej.



Ryc. 1. Hipoteza badawcza wpływu brązowienia adipocytów na heterogeniczność PVAT.