

Celem proponowanego projektu jest opracowanie modelu mikronaczyń w systemach typu *vasculature-on-a-chip*, który umożliwi analizowanie komórek śródbłonka (EC) w warunkach przypominających warunki fizjologiczne/patologiczne. Opracowany model mikronaczyń zostanie wykorzystany do badania odpowiedzi komórek śródbłonka na różne bodźce wywołujące stan patologiczny w warunkach nie tylko statycznych, ale i przepływowych, podobnych do tych panujących w organizmie żywym.

Według danych statystycznych choroby sercowo-naczyniowe (CVDs) oraz choroby nowotworowe są obecnie najczęstszymi przyczynami zgonów. Istotne jest więc poznawanie mechanizmów działania tych chorób oraz poszukiwanie metod ich leczenia. Kluczową rolę w chorobach sercowonaczyniowych (CVD) odgrywa zaburzenie funkcji sieci naczyń krwionośnych. Naczynia krwionośne wyścielone są komórkami śródbłonka, które tworzą barierę pomiędzy krążącą krwią a tkankami. Rolą komórek śródbłonka jest regulacja przepływu krwi, utrzymanie integralności ścian naczyń, a także uczestniczenie w szeregu procesów komórkowych, włączając odpowiedź zapalną. Uszkodzenie i stan zapalny śródbłonka naczyniowego jest przyczyną stresu oksydacyjnego i powstających uszkodzeń komórek. Dotychczas wykazano, że kluczową rolę w regulacji wielu procesów komórkowych, w tym homeostazy wapnia, wytwarzania reaktywnych form tlenu i syntezy tlenku azotu, a także regulacji odpowiedzi zapalnych, odgrywają mitochondria. Badania w tym zakresie dotychczas prowadzone były z wykorzystaniem standardowych, dwuwymiarowych metod hodowli komórek. Stanowi to uproszczony model badawczy w porównaniu z naczyniem krwionośnym *in vivo*. Dlatego też, w celu prowadzenia szczegółowych badań nad śródbłonkiem, niezbędne jest opracowanie odpowiedniego modelu doświadczalnego.

W związku z tym, w ramach niniejszego projektu proponujemy zastosowanie nowego podejścia opartego na systemach typu *Lab-on-a-chip*. Są one dobrym rozwiązaniem wykorzystywanym do uzyskania przestrzennych hodowli komórkowych, w pewnym stopniu odpowiadającego naturalnemu wzrostowi komórek. Mikrosystemy przepływowe, w których struktury planujemy odtworzyć naczynia krwionośne, to systemy typu *Vasculature-on-a-Chip* (VoC). Umożliwiają one wytworzenie trójwymiarowego, przepływowego światła naczynia, wewnątrz którego na ścianach uzyskuje się hodowlę komórek śródbłonka. Modele mikronaczyń mogą być więc wykorzystywane do zrozumienia, w jaki sposób powstają sieci mikronaczyń i jak reagują one na różne sygnały zewnętrzne (np. biologiczne, chemiczne, mechaniczne). Ponadto, odpowiedź mitochondriów poddana działaniu czynników prozapalnych w takim modelu komórkowym może być zbliżona do tej, jaka panuje w warunkach *in vivo*.

W ramach projektu zbadane zostanie jak różne czynniki, tj. czynnik konstrukcyjny – odwzorowanie różnych wielkości mikronaczyń, (2) czynnik mechaniczny – symulacja przepływów wewnątrz (3) czynnik biologiczny – obecność innych komórek, wpływają na tworzenie mikronaczyń w systemach typu *vasculature-on-a-chip*. Ponadto, kluczowe będzie znalezienie odpowiedzi na pytanie jak różne bodźce wywołujące stres w komórkach endotelialnych (tj. ludzkich komórkach izolowanych z żyły pępowinowej (HUVEC) lub komórkach śródbłonka aorty ludzkiej (HAEC)) wpływają na te komórki. Przede wszystkim analizowane będą interakcje między komórkami i architektura sieci mitochondrialnej. Nasza hipoteza zakłada, że obserwowane będą różnice w eksperymentach prowadzonych z wykorzystaniem monowarstwy komórek i gdy komórki rosną w opracowanych mikroprzepływowych modelach naczyń.

Zaproponowane w projekcie badania naukowe z pogranicza chemii, biologii, diagnostykimedycznej i mikrotechnologii mają charakter interdyscyplinarny. Zastosowanie proponowanego podejścia *vasculature-on-a-chip* może wnieść nową wiedzę w zakresie zrozumienia mecha