

Sepsa, zagrażające życiu ogólnoustrojowa odpowiedź zapalna, występuje w krajach zachodnich u 130 do 430 osób na 100 000 ludzi i wiąże się ze wysoką śmiertelnością na poziomie 20–40%. Skutki kliniczne przebiegu wstrząsu septycznego u pacjentów w podeszłym wieku są znacznie gorsze niż u pacjentów młodszych. Dysfunkcja śródbłonna w istotny sposób przyczynia się do patofizjologii wstrząsu septycznego i uszkodzeń wielonarządowych sepsy i ostatnie badania przeprowadzone przez wnioskodawcę i inne grupy dostarczają kluczowych dowodów na to, że bodźce prozapalne i oksydacyjne wywołują znacznie silniejszy stopień dysfunkcji śródbłonna w naczyniach krwionośnych starszych szczurów i myszy, w porównaniu do odpowiedzi u młodych zwierząt.

Pomimo dowodów na to, że starzenie uwrażliwia układ naczyniowy na szkodliwe działanie czynników prozapalnych i endotoksyn; pomimo tego, że wstrząs septyczny zdarza się najczęściej u starszych ludzi; oraz pomimo faktu, że wiek populacji nadal rośnie nie prowadzi się obecnie żadnych badań poświęconym mechanizmom leżącym u podstaw większego upośledzenia śródbłonna w przebiegu sepsy u starszych ludzi lub wstrząsu endotoksycznego u starszych zwierząt.

Główne hipotezy niniejszego projektu są następujące: (1) przyspieszona dysfunkcja śródbłonna jest kluczowym czynnikiem przyczyniającym się do niewydolności wielu narządów i śmiertelności wstrząsu endotoksycznego u starzejących się zwierząt (2) w starzejących się naczyniach krwionośnych, występują unikatowe mechanizmy komórkowe i molekularne, które czynią je wyjątkowo podatnymi na rozwój dysfunkcji śródbłonna podczas wstrząsu endotoksemicznego.

Na podstawie wstępnych wyników sadzimy, że przyspieszona dysfunkcja śródbłonna w toku wstrząsu endotoksemicznego, w starzejących się naczyniach krwionośnych jest związana upośledzoną aktywacją Nrf2 (główny czynnik regulujący odpowiedź antyoksydacyjną) co wiąże się z enzymem jądrowym PARP, przyspieszeniem utraty telomerów i / lub związane jest z postępującym upośledzeniem wraz z wiekiem mechanizmów zależnych od IGF-1. Projekt ma na celu zweryfikowanie doświadczalnie tej hipotezy. Ponadto, w oparciu o podejście proteomiczne i metabolomiczne zidentyfikujemy unikatowe wzorce patofizjologicznej odpowiedzi, które są selektywnie zaburzone w starzejących się naczyniach krwionośnych i mogą stanowić nowe mechanizmy odpowiadające za nasiloną patologię starzejącego się układu naczyniowy w przebiegu wstrząsu endotoksemicznego.

Projekt powinien rzucić nowe światło na mechanizmy farmakoterapeutyczne odpowiedzialne za nasiloną z wiekiem dysfunkcję śródbłonna w sepsie. Temat ten stanowi ważne wyzwanie w medycynie, ponieważ, jak dotąd nie ma skutecznego podejścia farmakologicznego do leczenia wstrząsu krążeniowego i uszkodzenia wielonarządowego w sepsie.