

Schorzenia układu krążenia stanowią najczęstszą przyczynę ogólnej zachorowalności i śmiertelności w krajach cywilizacji zachodniej. Ich przebieg leży u podstaw procesu miażdżycowego rozwijającego się w obrębie aorty i tętnic obwodowych związanego ze zmianami sygnalizacji komórkowej promując odpowiedź zapalną i obejmuje co najmniej dwa różne systemy, na które składają się komórki śródbłonka i mięśniówki gładkiej naczyń oraz ich wzajemne oddziaływania. Inicjacja konstytutywnego stanu zapalnego związana jest z dysfunkcją śródbłonka. Cząsteczki adhezyjne znajdujące się na jego powierzchni, w wyniku przewlekłej odpowiedzi zapalnej łączą się z domenami ligandów integrynowych reprezentujących monocyty. W wyniku opisywanego procesu obserwuje się sekrecję cytokin prozapalnych przez komórki śródbłonka, co promuje akumulację komórek układu odpornościowego w obrębie zmian miażdżycowych i skutkuje ich destabilizacją. Zaobserwowano, że w wyniku aktywacji reakcji zapalnej zachodzącej w obrębie śródbłonka naczyniowego tętnic dochodzi również do wytwarzania zewnątrzkomórkowych pęcherzyków błonowych. Przypuszcza się, że jest to zjawisko bezpośrednio związane z wysokim potencjałem migracyjnym komórek aktywowanych stanem zapalnym oraz przebudową ich cytoszkieletu aktywnego.

Przedmiotem badań przedstawionych w niniejszej rozprawie doktorskiej była ocena zdolności do formowania pęcherzyków zewnątrzkomórkowych pochodzenia śródbłonkowego w warunkach prozapalnych. Badano mechanizmy ich powstawania oraz próbowano określić ich funkcje biologiczne, zwłaszcza w kontekście tworzenia nowych naczyń krwionośnych i przebudowy istniejących struktur naczyniowych. Przyjęto hipotezę, że wysoka ekspresja cytokin zapalnych, takich jak TNF- α , w mikrośrodowisku komórkowym może zwiększać potencjał migracyjny komórek śródbłonka, co prowadzi do reorganizacji ich cytoszkieletu aktywnego. Te zmiany mogą sprzyjać intensyfikacji mechanizmów formowania i wydzielania pęcherzyków, które mogą pełnić rolę wskaźników inicjacji i progresji odpowiedzi zapalnej.

Istotny związek ze wzmożonym ruchem komórek w odpowiedzi na ekspresję aktywatorów zapalnych wykazuje proces formowania nowych naczyń krwionośnych, określane mianem angiogenezy. W odpowiedzi na czynniki wzrostu, takie jak VEGF, w obrębie komórek śródbłonka dochodzi do reorganizacji białek cytoszkieletu aktywnego, co koreluje z przemieszczaniem się komórek śródbłonka w miejsca wymagające wsparcia tlenowego i odżywczego, w konsekwencji tworząc złożone siatki naczyń krwionośnych. Opisywany proces jest kluczowy w świetle patogenezy chorób o podłożu zapalnym, stając się podstawą do opracowania nowoczesnych metod terapeutycznych. Z punktu widzenia głównego tematu pracy, wzmożona migracja prowadząca do tworzenia nowych naczyń, wiąże się z wydzielaniem migrasomów przez komórki śródbłonka, co może świadczyć o silnym zaangażowaniu migrasomów w komunikację międzykomórkową.

Zrozumienie roli komórek śródbłonka w kontekście migracji komórek zapalnych oraz aktywacji zapalnej komórek wyścielających ściany naczyń i wydzielanych w konsekwencji pęcherzyków zewnątrzkomórkowych ma istotne znaczenie dla opracowywania nowych strategii diagnostycznych i terapeutycznych. Inhibitory szlaków

sygnalizacyjnych, regulujących ruch komórek zapalnych oraz funkcje komórek śródbłonna, mogą być szczególnie wartościowe w leczeniu chorób zapalnych i nowotworowych, w których nadmierna lub nieprawidłowa odpowiedź zapalna odgrywa kluczową rolę.