

Desaturaza stearoilo-CoA 1 jako regulator metabolizmu i funkcji wydzielniczej okołonaczyniowej tkanki tłuszczowej w zaburzeniach towarzyszących otyłości

Adrian Sówka

Streszczenie

Okołonaczyniowa tkanka tłuszczowa (PVAT) ze względu na bliskie sąsiedztwo ściany naczyń krwionośnych, utrzymuje homeostazę układu sercowo-naczyniowego poprzez lokalnie wydzielane adipokiny. W stanie otyłości, gdy funkcjonowanie PVAT jest zaburzone, profil uwalnianych adipokin faworyzuje rozwój stanu zapalnego naczyń oraz przekształcenie fenotypowe komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych (VSMC). Zmiany te leżą u podstaw wielu schorzeń, takich jak miażdżycy czy nadciśnienie tętnicze. U myszy aortalna okołonaczyniowa tkanka tłuszczowa dzieli się na odcinek piersiowy (TPVAT) i brzuszny (APVAT). TPVAT posiada cechy histologiczne i fizjologiczne zbliżone do brunatnej tkanki tłuszczowej, charakteryzując się wysoką aktywnością oksydacyjną i wysoką zawartością mitochondriów. Z kolei APVAT posiada cechy białej tkanki tłuszczowej, co wiąże się z magazynowaniem lipidów i niższą aktywnością metaboliczną.

Desaturaza stearoilo-CoA 1 (SCD1) katalizuje przekształcenie nasyconych kwasów tłuszczowych w jednonienasycone kwasy tłuszczowe. W trakcie otyłości ekspresja i aktywność SCD1 w tkance tłuszczowej wzrasta, co wpływa na metabolizm i zapalenie tkanki tłuszczowej. Brak ekspresji SCD1 zwiększa ekspresję cytokin prozapalnych, które promują rekrutację makrofagów i rozwój przewlekłego stanu zapalnego. Ponadto, myszy z brakiem SCD1 charakteryzują się pogłębionymi zmianami miażdżycowymi. Aktywacja SCD1 zmniejsza poziom zwapnienia w komórkach mięśni gładkich naczyń krwionośnych oraz hamuje ich patologiczne przemodelowanie poprzez zmniejszanie akumulacji cholesterolu oraz wygaszanie prozapalnej aktywacji komórek śródbłonna. Dotychczasowe badania skupiały się na roli SCD1 w regulacji homeostazy naczyniowej, nie obejmowały natomiast interakcji pomiędzy PVAT a naczyniami krwionośnymi. Z tego powodu, celem niniejszej pracy doktorskiej było poznanie zależnych od SCD1 szlaków sygnałowych, zaangażowanych w regulację funkcjonowania PVAT w stanie fizjologicznym i w warunkach obciążenia dietą wzbogaconą w tłuszcz (HF).

Przeprowadzone badania wykazały, że PVAT myszy SCD1^{-/-}, w wyniku karmienia dietą HF, magazynuje mniej triacylogliceroli niż PVAT myszy typu dzikiego (WT). Było to

związane ze zwiększoną aktywacją procesu lipolizy. Poziom fosforylacji kinazy aktywowanej przez AMP i poziom białka dehydrogenazy bardzo długołańcuchowych acylo-CoA kwasów tłuszczowych, będących markerami β -oksydacji kwasów tłuszczowych, był podwyższony w PVAT myszy SCD1^{-/-} na diecie HF. Obserwacja ta była zgodna z wyższym poziomem białek łańcucha fosforylacji oksydacyjnej i białka rozprzęgającego 1 oraz ze zwiększoną gęstością grzebieni mitochondrialnych. Wyniki te sugerują, że adipocyty z wyciszoną ekspresją SCD1 posiadają zwiększoną aktywność kataboliczną oraz zdolność do termogenezy niż adipocyty WT. Zależność ta została również potwierdzona w modelu *in vitro*, gdzie adipocyty z brakiem SCD1 charakteryzowały się wyższym tempem zużycia tlenu oraz poziomem fragmentacji mitochondriów. W PVAT myszy SCD1^{-/-} na diecie HF stwierdzono też wyższy poziom markerów stanu zapalnego oraz makrofagów M1 niż w PVAT myszy WT. W warunkach *in vitro* wykazano, że czynniki wydzielane przez adipocyty SCD1^{-/-} pobudzają angiogenezę oraz aktywację komórek śródbłonna (EC). VSMC traktowane czynnikami wydzielanymi przez adipocyty z brakiem ekspresji SCD1 ulegały patologicznym zmianom fenotypowym w większym stopniu niż VSMC traktowane czynnikami wydzielanymi przez adipocyty WT. Wyjaśnieniem tych zjawisk może być wyższy poziom prozapalnych adipokin wydzielanych przez adipocyty z wyciszeniem SCD1. Wykazano również, że SCD1 kontroluje ekspresję adiponektyny i interleukiny 6 poprzez zmiany w poziomie potrójnej metylacji histonu 3 na lizynie 27 (H3K27me3) w promotorach ich genów. Wyniki przedstawione w niniejszej rozprawie wskazują na kluczową rolę SCD1 w regulacji metabolizmu PVAT, który przekłada się na odpowiedni poziom aktywacji odpowiedzi zapalnej w adipocytach oraz utrzymanie homeostazy EC i VSMC.

Abstract

Perivascular adipose tissue (PVAT), located adjacent to blood vessel walls, plays a critical role in maintaining cardiovascular homeostasis by secreting local adipokines. In obesity, the function of PVAT becomes impaired, and its adipokine profile promotes vascular inflammation and phenotypic switching of vascular smooth muscle cells (VSMCs). These changes underlie various conditions, such as atherosclerosis and hypertension. In mice, aortic PVAT is divided into thoracic (TPVAT) and abdominal (APVAT) segments. TPVAT shares histological and physiological traits with brown adipose tissue, exhibiting high oxidative activity and mitochondrial content, while APVAT resembles white adipose tissue, characterized by lipid storage and lower metabolic activity.

Stearoyl-CoA desaturase 1 (SCD1) catalyzes the conversion of saturated fatty acids into monounsaturated fatty acids. During obesity, SCD1 expression and activity increase in adipose tissue, impacting its metabolism and inflammation. SCD1 deficiency elevates pro-inflammatory cytokine expression, promoting macrophage recruitment and chronic inflammation. Furthermore, SCD1-deficient mice exhibit more pronounced atherosclerotic changes. SCD1 also reduces calcification in VSMCs and prevents their pathological remodeling by decreasing cholesterol accumulation and suppressing endothelial cell (EC) pro-inflammatory activation. Although prior studies have explored the role of SCD1 in vascular homeostasis, they have not addressed interactions between PVAT and blood vessels. Therefore, this doctoral thesis aimed to investigate SCD1-dependent signaling pathways involved in PVAT function under physiological and high-fat diet (HF) conditions.

The study revealed that PVAT in SCD1-deficient mice stored less triglycerides when fed a HF diet compared to wild-type (WT) mice, correlating with increased lipolysis. Levels of AMP-activated protein kinase phosphorylation and very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase, markers of fatty acid β -oxidation, were elevated in SCD1^{-/-} PVAT after HF diet. These findings align with higher levels of oxidative phosphorylation proteins, uncoupling protein 1, and increased mitochondrial cristae density, suggesting that SCD1^{-/-} adipocytes exhibit greater catabolic activity and thermogenic capacity than WT adipocytes. This trend was also confirmed *in vitro*, where SCD1^{-/-} adipocytes displayed higher oxygen consumption rates and mitochondrial fragmentation. Inflammatory markers and M1 macrophage levels were higher in PVAT of HF-fed SCD1^{-/-} mice than in WT PVAT. *In vitro* experiments demonstrated that factors secreted by SCD1^{-/-} adipocytes stimulated angiogenesis and EC activation. VSMCs exposed to SCD1^{-/-} adipocyte secretions underwent more extensive pathological phenotypic

changes than those treated with WT adipocyte secretions, likely due to elevated pro-inflammatory adipokines from SCD1^{-/-} adipocytes. Additionally, SCD1 was shown to regulate adiponectin and interleukin-6 expression through modifications in histone 3 lysine 27 trimethylation (H3K27me3) at their gene promoters. The findings of this dissertation highlight the critical role of SCD1 in regulating PVAT metabolism, which affects inflammatory responses in adipocytes and maintains EC and VSMC homeostasis.