

STRESZCZENIE

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AZW) jest postępującą zapalną chorobą wątroby o nie w pełni poznanej etiologii. Z powodu niesatysfakcjonującej efektywności obecnie stosowanej terapii, leczenie tego schorzenia stanowi wciąż duże wyzwanie dla klinicystów. Intensywny proces zapalny w obrębie wątroby jest przyczyną postępującego uszkodzenia jej komórek, co w konsekwencji prowadzi do rozwoju niewydolności tego narządu. Nieefektywne leczenie AZW jest więc przyczyną przedwczesnej śmierci. Dlatego niezmiernie ważne jest poszukiwanie nowych strategii terapeutycznych, które poprawią rokowania pacjentów z AZW.

Badania ostatnich lat podkreślają znaczącą rolę procesu uszkodzenia mitochondriów, organelli komórkowych odpowiedzialnych za zaopatrywanie komórek w energię, w aktywacji śmierci komórek wątroby, a w konsekwencji w rozwoju niewydolności tego narządu. W badaniach eksperymentalnych, ochrona mitochondriów przed uszkodzeniem, była czynnikiem znacznie zmniejszającym ryzyko rozwoju niewydolności wątroby. Dlatego w AZH, korzystana wydaje się być terapia nakierowana zarówno na hamowanie procesu zapalnego, jak i chroniąca mitochondria przed uszkodzeniem. W ostatnich latach często podkreślana jest rola siarkowodoru, który endogennie wytwarzany jest przez komórki organizmu, w regulacji wielu procesów, w tym: zapalenia oraz funkcji mitochondriów. Wykazano, że zmiany w jego poziomie związane są z wieloma chorobami (w tym wątroby), a regulacja jego stężenia może przynosić terapeutyczny efekt. Ponieważ siarkowódór w dużych stężeniach jest substancją toksyczną, jego stężenie w komórkach powinno być kontrolowane. W modelach eksperymentalnych, których celem jest odkrywanie funkcji tej gazowej cząsteczki, największe zastosowanie znalazły siarczki, jako prekursorzy siarkowodoru. Niestety, ze względu na ich niestabilność chemiczną oraz szybkie i niekontrolowane uwalnianie tej gazowej cząsteczki, nie są odpowiednie do stosowania w lecznictwie. Dlatego w ostatnich latach powstało kilka nowych związków, które powoli i w sposób kontrolowany uwalniają siarkowódór ze swojej struktury. Jednym z nich jest AP39, który ponadto, posiada zdolność przyłączania się do błony mitochondriów i zwiększania stężenia siarkowodoru w obrębie tych organelli.

Celem niniejszego projektu będzie zbadanie czy związek AP39 hamuje proces zapalny i chroni mitochondria komórek wątroby przed zniszczeniem, oraz czy zmniejsza uszkodzenie tego narządu w modelu AZW u myszy. Jego działanie zostanie ocenione w dwóch schematach podania: przed wywołaniem zapalenia wątroby oraz w trakcie rozwiniętego zapalenia, co po raz pierwszy zweryfikuje skuteczność terapii donorem siarkowodoru w rozwiniętym stadium choroby. Ocena działania AP39 będzie dokonana poprzez porównanie: stopnia nasilenia procesu zapalnego, integralności mitochondriów oraz wielkości uszkodzenia komórek wątroby, pomiędzy grupami zwierząt chorych, poddanych działaniu AP39, a grupą chorych, nie poddaną działaniu tego związku oraz grupą myszy zdrowych. Oprócz badań poświęconych działaniu AP39, dokonana będzie analiza farmakokinetyczna, która pozwoli opisać losy tego związku w organizmie myszy zdrowej jak i z AZW. Do tej pory, brak jest w literaturze takich danych, pomimo że farmakokinetyka jest ważnym elementem, potrzebnym również do prawidłowej oceny skuteczności działania związku.

Zaplanowane w niniejszym projekcie eksperymenty pozwolą odpowiedzieć na ważne pytanie, czy AP39, nowy donor siarkowodoru, posiada właściwości przeciwzapalne i hamuje uszkodzenie komórek wątroby w modelu AZW u myszy, a w związku z tym czy wykazuje potencjał terapeutyczny w tej chorobie. Ponadto uzyskane dane znacznie zwiększą wiedzę na temat tego związku oraz, mam nadzieję, dostarczą cennych informacji do przygotowania dalszych badań nad AZW co w przyszłości poprawi skuteczność terapii pacjentów z tym schorzeniem.