

Nadmierne spożywanie pokarmów bogatych w tłuszcze nasycone wywołuje zwiększone gromadzenie się tłuszczu w wątrobie, co jest bezpośrednią przyczyną rozwoju niealkoholowej, stłuszczeniowej choroby wątroby (NAFLD). NAFLD obejmuje spektrum stanów metabolicznych, od prostego stłuszczenia do rozwoju niealkoholowego, stłuszczeniowego zapalenia wątroby (NASH), marskości wątroby i w konsekwencji raka wątrobowokomórkowego. Choroby związane z nadmiernym gromadzeniem lipidów w wątrobie są liczebnie najczęstszą grupą schorzeń wątroby, występującą u 844 milionów ludzi na całym świecie, a samo NAFLD dotyka aż około 25% światowej populacji. Z tego powodu NAFLD jest uznawana za ciężkie schorzenie wątroby, które z roku na rok staje się poważniejszym problemem zdrowotnym na całym świecie. Według literatury, rozwój NAFLD wiąże się ze zmianami w metabolizmie lipidów spowodowanymi nierównowagą pomiędzy napływem kwasów tłuszczowych do wątroby, a ich uwalnianiem z wątroby, co skutkuje zwiększoną ekspozycją hepatocytów na stres komórkowy. Pomimo wielu niewiadomych, postuluje się, że do rozwoju NAFLD w kierunku NASH wymagany jest dodatkowy czynnik, którym być może jest zwiększony stres oksydacyjny, współistniejącym z zaburzeniem mechanizmów kontroli jakości kluczowych składników komórkowych. Wydaje się także, że na rozwój NAFLD ma wpływ proces autofagii, jeden z głównych systemów kontroli jakości odpowiedzialny za usuwanie utlenionych cząsteczek i uszkodzonych organelli komórkowych. Dodatkowo przebieg procesów zaangażowanych w wytwarzanie reaktywnych form tlenu (RFT) wydają się także zaburzone w NAFLD. Zaburzenie procesu autofagii może być przyczyną nagromadzenia się dysfunkcyjnych organelli, które przyczynia się do powstawania uszkodzeń oksydacyjnych wątroby podczas rozwoju NAFLD. Co ciekawe, szanse na cofnięcie skutków NAFLD są znacznie mniejsze, gdy choroba wejdzie w kolejny etap - NASH. Do tego momentu zarówno zdrowy styl życia i/lub dieta, mogą być uznawane za skuteczne strategie terapeutyczne w przeciwdziałaniu dalszemu rozwojowi NAFLD. Nadal jednak nie ma innej, np. farmakologicznej, zaaprobowanej strategii terapeutycznej stosowanej w leczeniu NAFLD, a zmiana stylu życia (głównie dieta i ćwiczenia) jest nadmiernym wyzwaniem dla typowego pacjenta (z nadwagą i otyłością) i często skazana jest na niepowodzenie.

Dlatego naszym celem jest wyjaśnienie roli autofagii w rozwoju NAFLD i opracowanie potencjalnych nowych strategii opóźniających postęp choroby. Dodatkowo dążymy do ustalenia, czy aktywatory autofagii mogą zwiększyć skuteczność suplementacji wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi (n-3 PUFA) w przypadku bardziej zaawansowanych stadiów NAFLD. Jak dotąd pozytywne działanie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (n-3 PUFA) ograniczone jest do początkowych stadiów NAFLD (tj., stłuszczenia wątroby).

Nasze pierwsze zadanie poświęcone jest poznaniu dokładnej roli autofagii i związanych z nią zaburzeń metabolicznych. Zamierzamy odkryć, w jaki sposób zahamowanie autofagii w komórkach HepG2 przyczynia się do nagromadzenia lipidów, oraz które procesy komórkowe są zaburzone. Co więcej, stosując ten sam model komórkowy, sprawdzimy, czy z kolei indukcja autofagii może opóźnić postęp nagromadzenia lipidów. Przypuszczamy, że odpowiednia aktywacja procesu autofagii umożliwi właściwe usunięcie utlenionych cząsteczek i uszkodzonych organelli, a także wpłynie pozytywnie na obniżenie stresu oksydacyjnego i oraz poprawi metabolizm komórki.

W drugim zadaniu naszego projektu planujemy zbadać, czy rapamycyna lub trygonelina, silne aktywatory autofagii, mogą opóźnić i / lub cofać rozwój NAFLD. Zamierzamy przetestować naszą hipotezę na mysim modelu zaawansowanym etapie NAFLD opartym na karmieniu myszy dietą wysokotłuszczową w środowisku termoneutralnym. Planujemy scharakteryzować możliwy korzystny wpływ tych związków na metabolizm komórkowy, utlenianie kwasów tłuszczowych i powstawanie RFT. Spodziewamy się, że rapamycyna lub trygonelina wpłyną na degradację dysfunkcyjnych organelli i zmniejszą uszkodzenia wątroby poprzez stymulację autofagii, zapobiegając w ten sposób rozwojowi choroby.

Po trzecie, wykorzystując myszy model NAFLD, przeanalizujemy skuteczność różnych form wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (n-3 PUFA) w stosunku do różnych stadiów NAFLD i jak to się ma do zmian w metabolizmie kwasów tłuszczowych, autofagii i funkcji peroksyosomów w wątrobie. Zweryfikujemy również przydatność terapii skojarzonej z użyciem n-3 PUFA i aktywatorów autofagii.

Projekt ten ma duże znaczenie dla badań dotyczących NAFLD, biorąc pod uwagę dotychczasowy brak zatwierdzonych terapii farmakologicznych. Nasz projekt może umożliwić opracowanie nowych paradygmatów badawczych, które przyczynią się do lepszego zrozumienia roli autofagii w powstawaniu i rozwoju NAFLD oraz identyfikacji potencjalnie nowego podejścia farmakologicznego skierowanego przeciwko NAFLD w oparciu o połączenie efektu aktywatorów autofagii i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (n-3 PUFA).