

Choroba refluksowa przełyku (z j. ang. *gastroesophageal reflux disease* (GERD)) dotyczy ponad 20% społeczeństwa. GERD predysponuje do przedrakowej zmiany jaką jest tzw. przełyk Barretta (z j. ang. *Barrett's esophagus* (BE)), a następnie do dysplazji i raka przełyku. Obecne opcje terapeutyczne nie są w pełni efektywne i są inwazyjne lub obciążone skutkami ubocznymi. Niemniej jednak, nasze badania pilotowe pozwalają nam zaproponować nowatorskie podejście do tych jednostek chorobowych. Postulujemy, że celowana i kontrolowana aplikacja gazowego mediatora jakim jest siarkowodorów ( $H_2S$ ) (przy użyciu nowatorskich związków-proleków) może być skuteczną strategią terapeutyczną.

$H_2S$  to nie tylko toksyczny gaz ale, co ciekawe, fizjologiczna molekula sygnałowa, która moduluje funkcje mitochondriów oraz sulfhydrację białek, które są kluczowe dla organizmów żywych. Nasze badania wstępne sugerują, że GERD wywołuje spadek poziomu  $H_2S$  w błonie śluzowej przełyku, predysponując do rozwoju BE. Dlatego też, przypuszczamy, że zaburzona sulfhydracja oraz funkcjonalność mitochondriów stanowią przeoczony ale istotny mechanizm prowadzący do rozwoju przedrakowych zmian w przełyku. Co istotne, mitochondria stanowią ważną składową naszych komórek, której aktywność jest kluczowa dla życia.

Naszym celem jest zdefiniowanie udziału zależnej od  $H_2S$  sulfhydracji białek komórkowych i zaburzeń mitochondrialnych w rozwoju schorzeń błony śluzowej przełyku. Chcemy nowatorsko zaproponować wprowadzenie tych przełomowych koncepcji w prewencji, leczeniu lub diagnostyce schorzeń przewodu pokarmowego. Będziemy weryfikować wpływ zaburzonej mitochondrialnej produkcji  $H_2S$  na sulfhydrację białek oraz funkcje mitochondriów w patogenezie BE. Ostatecznie, chcemy udowodnić farmakologiczną przydatność nowych, mitochondrialnych i specyficznych dla chorób przełyku proleków uwalniających  $H_2S$ , w oparciu o ocenę ich wpływu na białka komórki oraz funkcje mitochondriów. Uzupełniające się modele laboratoryjne oraz analiza próbek klinicznych pozwolą nam uzyskać wyniki, które wyjaśnią mechanizm powstawania badanych schorzeń oraz zaproponują przyszłościowe, nowatorskie rozwiązania kliniczne.

Całościowo, wynikiem projektu będzie zdefiniowanie udziału zależnej od  $H_2S$  sulfhydracji białek i funkcji mitochondriów w patogenezie schorzeń przełyku, co może doprowadzić do zmiany obecnego zrozumienia patofizjologii przewodu pokarmowego. Udowodnimy, że przywrócenie funkcjonowania lub modulacja tych celów molekularnych przez nowe proleki uwalniające  $H_2S$  może przeciwstawić się tym jednostkom chorobowym, co może zmienić obecne kliniczne podejście do zapobiegania, terapii i diagnostyki schorzeń błony śluzowej przełyku.