

## Cel projektu

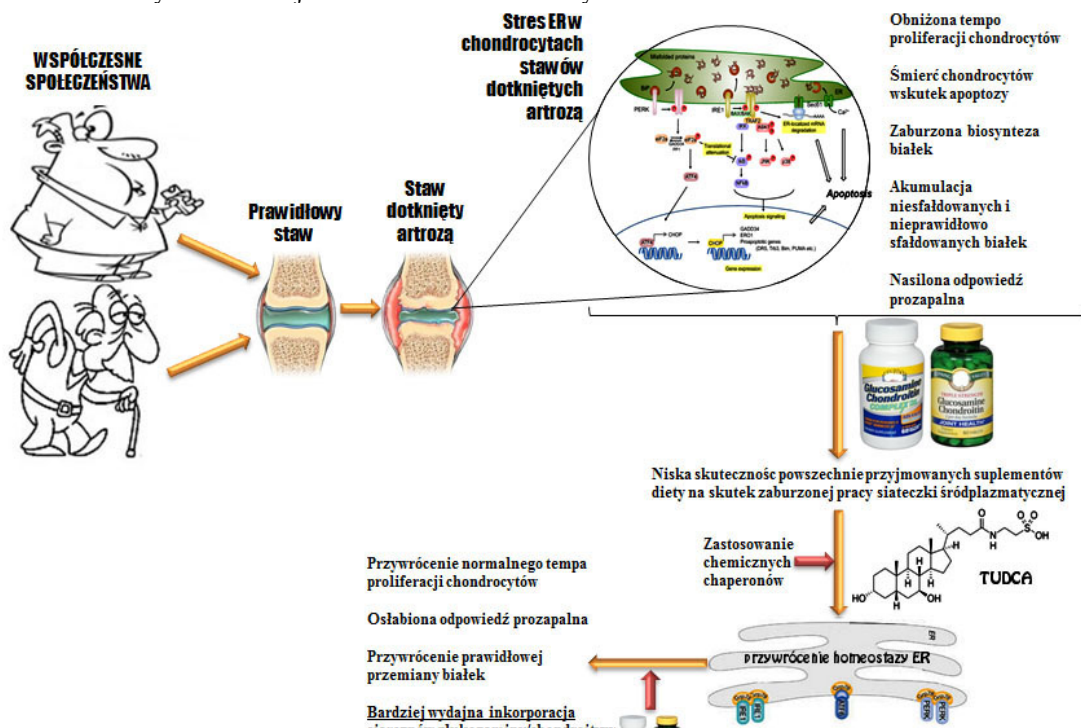
Celem projektu jest wykazanie, czy kwas tauroursodeoksycholowy (TUDCA), czyli substancja znana jako farmakologiczny „chaperon”, może przyczyniać się do łagodzenia stresu ródplazmatycznego (stresu ER) w komórkach chondrocytów chrząstki stawowej. Ponadto, chcielibyśmy ocenić wpływ TUDCA na działanie siarczanu glukozaminy na chondrocyty hodowane *in vitro*. Skuteczność TUDCA w łagodzeniu stresu ER została bowiem potwierdzona w wielu typach komórek, nigdy jednak nie badano jego wpływu na komórki chondrocytarne. Nasze badania opieramy na założeniu, iż ze względu na brak unaczynienia tkanki chrząstki, jest ona narażona na niedobór substancji odżywczych takich jak glukoza czy tlen, a co za tym idzie jest fizjologicznie uwarunkowana do wykształcania stresu ER. Ponadto, chroniczny stan zapalny obecny w stawach dotkniętych artrozami, może być również czynnikiem sprzyjającym zaburzeniom homeostazy siateczki ródplazmatycznej. Zjawisko to, niesie za sobą wiele niekorzystnych dla komórki konsekwencji takich jak: ogólny blok translacyjny, degradacja białek w proteasomach, zahamowanie cyklu komórkowego, a w ostateczności – skutkiem apoptozy. Przypuszczamy, iż stres ER może być również przyczyną ograniczonej skuteczności powszechnie stosowanych suplementów diety opartych m.in. o siarczan glukozaminy (GS). Naszym zdaniem, złagodzenie stanu stresu ródplazmatycznego, wspomogłoby funkcjonowanie chrząstki stawowej poprzez przywrócenie sprawności aparatu biosyntetycznego siateczki ródplazmatycznej chondrocytów, co tym samym spowoduje nasilenie produkcji komponentów macierzy pozakomórkowej – obecnych w mazi stawowej, wpłynie na zahamowanie apoptozy oraz wzmożoną proliferację komórek chrząstki stawowej.

## Badania podstawowe realizowane w projekcie

Celem projektu jest wykazanie, czy kwas tauroursodeoksycholowy może przyczyniać się do łagodzenia stresu ródplazmatycznego w komórkach chondrocytów chrząstki stawowej. W celu przeprowadzenia jak najdokładniejszych analiz, których wyniki stanowiąby podstawę do planowania dalszych doświadczeń na modelach zwierzęcych, badania w projekcie oparte będą na dwóch modelach eksperymentalnych *in vitro*. Pierwszy model doświadczenia stanowi będzie komercyjnie dostępna linia komórkowa ludzkich chondrocytów, drugi zaś oparty będzie o badania na pierwotnej linii komórek chondrocytarnych, izolowanych z tkanki chrząstki stawowej pacjentów poddawanych zabiegowi wstawienia endoprotezy stawów kolanowych. TUDCA posiada właściwości hamujące stres ER, co zostało udowodnione dla różnych typów komórek i w sytuacjach, gdy stres ER wywołany był przez różne stymulanty. Nikt jednak dotychczas nie badał działania tego „farmakologicznego chaperonu”, na stres ródplazmatyczny w komórkach chondrocytów. Gdyby udało się potwierdzić skuteczność TUDCA w naszych badaniach, możliwe byłoby również rozpatrywanie tej substancji, jako wspomagającej działanie powszechnie dostępnych suplementów diety o dyskusyjnej skuteczności. Efektem naszych prac mogłoby być wyznaczenie nowego kierunku leczenia objawów artrozy stawowej, opartej na niwelowaniu stresu ródplazmatycznego.

## Powody podjęcia tematyki badawczej

Wydołanie życia współczesnych społeczeństw, a w konsekwencji ich starzenie oraz wzrost nadwagi i otyłości w krajach wysokorozwiniętych, w niedalekiej przyszłości mogą doprowadzić do tego, że artroza stawowa stanie się prawdziwym plągiem naszego współczesnego ludzkości. Współczesna medycyna jak dotychczas nie znalazła skutecznej terapii przeciwko przyczynom rozwoju artroz stawów. W związku z tym, stosuje się leczenie prowadzące jedynie do zahamowania stanu zapalnego i łagodzenia bólu. Lekami z wyboru są steroidowe i niesteroidowe preparaty przeciwzapalne, które jednak stosowane na dłuższą metę wywołują poważne skutki uboczne. Ostatecznością jest leczenie operacyjne – wstawienie endoprotezy stawowej. Powszechnie stosowane suplementy diety zawierające siarczan glukozaminy i siarczan chondroityny, nie wykazują odpowiedniej skuteczności, być może z uwagi na fakt przecięcia siateczki ródplazmatycznej w stanie stresu i brak możliwości syntezy nowych białek, pomimo dostarczania ich prekursorów. Zniesienie stanu stresu ER mogłoby się przyczynić do poprawy skuteczności tych suplementów, poprzez usprawnienie działania aparatu biosyntetycznego siateczki ródplazmatycznej, a tym samym nasilenie biosyntezy kolagenu, glikozoaminoglikanów i proteoglikanów wchodzących w skład mazi stawowej. Nasze badania pozwoliłyby ustalić, czy kwas tauroursodeoksycholowy wykazuje działanie cytoprotekcyjne wobec komórek chondrocytarnych, a przez to czy mógłby potencjalnie stanowić nowy trend w leczeniu artrozy stawowej. Schematyczne przedstawienie powodów podjęcia proponowanej przez nas tematyki badawczej zobrazowane zostało na Ryc. 1.



siarczyn glukozaminy/chondroityny  
w strukturę chrząstki



**Ryc. 1.** Schematyczne przedstawienie powodów podjęcia proponowanej tematyki badawczej.