

Celem obecnego projektu jest zbadanie na modelu mysim roli nerek w procesie detoksykacji hemu oraz resorpcji żelaza w przebiegu żółtaczki (hiperbilirubinemii) noworodków. Żółtaczka występująca w okresie noworodkowym jest procesem fizjologicznym i spowodowana jest rozpadem erytrocytów płodowych. Występuje ona u 40% dzieci urodzonych terminowo oraz u 100% wcześniaków, jednak u części z nich przybiera rozmiary patologiczne. W organizmie płodu liczba erytrocytów jest znacznie wyższa niż w okresie postnatalnym (około 7 mln w mm³ krwi) a krew zawiera średnio o 30% więcej hemoglobiny niż u osoby dorosłej. Ponadto hemoglobina płodowa różni się od normalnej hemoglobiny większym powinowactwem do tlenu. Po urodzeniu drastycznie zmieniają się warunki tlenowe, dlatego po porodzie nadmiar erytrocytów rozpada się. Proces ten zaczyna się w drugiej dobie po urodzeniu a kończy do 10 dnia życia. W krótkim czasie powstaje w ten sposób duża ilość bilirubiny pośredniej, jednego z produktów rozpadu hemu. W komórkach wątrobowych bilirubina niesprężona (pośrednia) jest przekształcana w bilirubinę sprężoną (bezpośrednią) i jako związek rozpuszczalny w wodzie jest wydalana z żółcią do przewodu pokarmowego. U nowo narodzonych dzieci, szczególnie wcześniaków, wątroba jest jeszcze fizjologicznie niedojrzała, a układ enzymatyczny odpowiedzialny za przekształcanie bilirubiny niesprężonej w formę sprężoną nie jest jeszcze dostatecznie wykształcony. W związku z tym jej nadmiar krąży w organizmie, przenika do skóry i śluzówek, nadając im charakterystyczną, żółtą barwę. Nadmiar niesprężonej bilirubiny jest toksyczny, gdyż może przenikać przez barierę krew-mózg i powodować uszkodzenia jąder podkorowych mózgu. Tak więc prawidłowy przebieg żółtaczki noworodkowej warunkowany jest głównie sprawną pracą wątroby. Celem obecnego projektu jest poznanie roli nerki w procesach metabolizmu żelaza we wczesnym okresie postnatalnym.

Badania dotyczące roli nerek w procesie detoksykacji hemu i resorpcji żelaza obejmują analizę ekspresji genów, czyli badanie procesu, w którym informacja genetyczna zawarta w DNA zostaje odczytana i przepisana na RNA, a następnie na bazie którego powstanie odpowiednie białko oraz badanie wewnątrzkomórkowej lokalizacji białek. W obecnym projekcie planowane jest zbadanie ekspresji genów i białek zaangażowanych w metabolizm żelaza, takich jak: transportery błonowe żelaza i hemu DMT1, HCP1, FLVCR, HRG1, HO-1 – enzymu rozkładającego hem, ferroportyny (FPN) - białka transportującego jony żelaza przez błonę komórkową. Planowane jest również zbadanie ekspresji hepcydyny - hormonu kontrolującego ogólnoustrojową gospodarkę żelaza.

Wyniki badań wstępnych wskazują, że u noworodków myszy nerki wykazują znacznie podniesioną ekspresję oksygenazy hemowej 1 (HO-1) - enzymu biorącego udział w rozkładzie hemu, jak również ekspresję białka ferroportyny (FPN), która jest odpowiedzialna za wyrzut żelaza z komórki. Obserwacje te wskazują na udział nerek w procesie detoksykacji hemu jak również na jej znaczący udział w recyrkulacji żelaza u noworodków. U ssaków regulacja biodostępności żelaza ma szczególne znaczenie we wczesnym okresie życia postnatalnego, gdyż jest to okres nasilonego procesu erytropoezy (procesu wytwarzania czerwonych krwinek) a równocześnie szybkiego wzrostu organizmu. Wyniki uzyskane w planowanym projekcie pozwolą na lepsze poznanie procesów zachodzących w organizmach noworodków w czasie żółtaczki noworodkowej. Jest to szczególnie ważne, ponieważ zaostrzony przebieg żółtaczki i akumulacja bilirubiny w mózgu może mieć niebezpieczne konsekwencje w postaci uszkodzeń jego struktur, czego następstwem są trwale schorzenia neurologiczne takie jak padaczka czy głuchota.