

STRESZCZENIE POPULARNONAUKOWE

Tlenek węgla (CO) jest gazem, który w dużych dawkach powoduje poważne skutki dla organizmu człowieka. Związek ten nazywany jest czadem i po połączeniu z hemoglobina zaburza jej zdolność do transportowania tlenu, powodując niedotlenienie tkanek a w konsekwencji nawet śmierć. Jednak, ostatnie badania z dziedziny fizjologii i medycyny wykazały, że paradoksalnie, CO jest produkowany w żywych tkankach zwierzęcych i pełni wiele korzystnych dla organizmu funkcji. Dlatego też, obok innych gazowych molekuł takich jak tlenek azotu (NO) i siarkowodór (H₂S) został wliczony przez naukowców do grupy tzw. endogennych gazomediatorów.

CO powstaje obok biliwerdyny i żelaza z rozpadu hemu, będącego m.in. elementem składowym budowy hemoglobiny, na skutek działania enzymu, jakim jest oksygenaza hemowa (HO). Białko to, występuje w dwóch izoformach- HO-2 występuje w warunkach zachowanej równowagi fizjologicznej, natomiast HO-1 pojawia się w stanach patologicznych, takich jak zapalenie z obecnością cytokin prozapalnych, stres oksydacyjny, niedotlenienie. Udowodniono istnienie również formy HO-3, która wydaje się być nieaktywna katalitycznie. Jednak funkcje tego białka nie zostały w pełni poznane.

Powstający endogennie CO jest czynnikiem ochronnym. Wykazano, że gazomediator ten działa przeciwzapalnie i neromodulacyjnie, wpływa rozszerzająco na naczynia krwionośne oraz reguluje aktywność enzymów syntezujących NO. Jak wiemy, układem, który jest jednym z najczęściej narażonych na zewnętrzne czynniki jest układ pokarmowy. Występująca jednak naturalnie bariera ochronna w postaci śluzówki, zabezpiecza tę część organizmu przed uszkodzeniem. W skład ochronnej bariery śluzówkowej wlicza się endogenne prostaglandyny, żołądkowy przepływ krwi, który dostarcza tlen oraz substancje odżywcze komórkom i jest kontrolowany m.in. poprzez aktywność aferentnych włókien czuciowych, tlenek azotu i siarkowodór. Jednak, zaburzenie integralności tej struktury poprzez ekspozycję na przewlekły stres, leki (np. aspirynę), substancje chemiczne (np. etanol), niedotlenienie oraz infekcja bakterią *Helicobacter pylori* powodują powstanie choroby wrzodowej żołądka, która nieleczona może prowadzić do poważnych powikłań.

W związku z powyższym, powstaje pytanie czy CO pełni funkcję ochronną w obrębie błony śluzowej żołądka i jakie są potencjalne mechanizmy tego działania w układzie pokarmowym. Projekt ten ma na celu wykazać, czy endogenne CO, produkowane przez HO-1 w warunkach patologicznych oraz uwalniany z jego egzogenego donora jakim jest związek CORM-2 (z j. ang. *CO releasing molecule*) działa ochronnie na błonę śluzową żołądka poddaną eksperymentalnie niedotlenieniu (ischemii) z następującej po niej reperfuzji, co skutkuje powstaniem ostrych rozległych uszkodzeń. Ponadto, badany będzie wpływ zwiększonej biodostępności CO na rozwój tych uszkodzeń do przelekłych wrzodów żołądka. Badania te pozwolą udowodnić czy działanie ochronne CO jest powiązane z regulacją żołądkowego przepływu krwi, syntezą endogennych prostaglandyn oraz wzajemną interakcją pomiędzy tym gazomediatorem a pozostałymi kluczowymi fizjologicznie molekułami jakimi są NO i H₂S. Projekt wykaże, czy działanie CO w obrębie przewodu pokarmowego wynika z jego potencjału antyoksydacyjnego i przeciwzapalnego oraz pozwoli stwierdzić czy mechanizm protekcyjny gazomediatora jest regulowany przez molekularne komórkowe mechanizmy cytoprotekcyjne, aktywowane w stanach patologicznych. Badania zostaną przeprowadzone z wykorzystaniem technik 1) pomiarów czynnościowych, 2) makroskopowych i mikroskopowych w celu oceny histopatologicznej powstałych uszkodzeń, 3) genetycznych i molekularnych w kierunku oceny zmian ekspresji poszczególnych genów i białek, 4) biochemicznych.

Podsumowując, uzyskane wyniki, dzięki szerokiemu profilowi badań oraz zastosowanej metodyce pozwolą poszerzyć zakres dotychczasowej wiedzy z zakresu roli CO w organizmie oraz mechanizmów jego działania, w kontekście fizjologii i patofizjologii górnego odcinka przewodu pokarmowego. Dlatego też, badania te wydają się być interesujące i przydatne w kontekście rozwoju gastroenterologii doświadczalnej oraz fizjologii endogennych gazomediatorów w organizmie.