

## **POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU (W JĘZYKU POLSKIM)**

Bezwzględne biologiczne zapotrzebowanie na jony Fe wynika z ich udziału w budowie centrów aktywnych białek, dzięki którym zachodzą liczne reakcje enzymatyczne. Jony Fe wchodzi zarówno w skład enzymów zawierających centra żelazowo-siarkowe, grupy hemowe jak i innych centrów aktywnych zawierające jony żelaza, co sprawia, że pierwiastek ten jest nieodzownym elementem żywych organizmów. Z drugiej jednak strony jony Fe(II) mogą katalizować reakcję Fentona, w której generowany jest rodnik wodorotlenowy ( $\cdot\text{OH}$ ), odpowiedzialny za uszkodzenia DNA, peroksydację lipidów i modyfikacje białek. Według danych WHO niedokrwistość (anemia) u ludzi jest trzecią co do częstości występowania patologią na świecie, podczas gdy niedokrwistość na tle niedoboru żelaza (IDA, Iron Deficiency Anemia) przeważa wśród wszystkich rodzajów anemii (30%). Za występowanie IDA odpowiedzialna jest głównie niska zawartość żelaza w diecie, obniżone jego wchłanianie w dwunastnicy oraz znacząca utrata krwi (w przypadku obfitych krwotoków). Niedokrwistość na tle niedoboru żelaza występuje głównie u wcześniaków i kobiet w wieku rozrodczym. Obecnie na to zaburzenie cierpi około 1 miliard ludzi. W 1990 r. z jej powodu umarło 213 000 osób a w roku 2013 - 183 000. Wyniki licznych badań przeprowadzonych przez nasz i inne zespoły na świecie wskazują, że nowo narodzone prosięta są odpowiednim modelem zwierzęcym w badaniach nad IDA w okresie neonatalnym. Po pierwsze, niedokrwistość na tle niedoboru żelaza jest niezwykle często występującym niedoborem u osesków świni domowej, który szybko przekształca się w chorobę zagrażającą życiu zwierząt. Wydaje się również, że prosięcy model IDA trafnie odzwierciedla to zaburzenie metabolizmu żelaza obserwowane u przedwcześnie urodzonych noworodków ludzkich, wykazujących podobnie jak prosięta niski poziom zapasów żelaza w wątrobie. Podawanie prosiętom jednorazowej wysokiej dawki dekstranu żelaza (FeDex) pomiędzy 3 a 6 dniem po urodzeniu jest powszechnie stosowaną praktyką we wczesnej fazie ich odchowu, poprawiającą w znacznym stopniu ich status hematologiczny. Jednakże, wydaje się mało prawdopodobne, aby jednorazowe podanie prosiętom dawki żelaza 100-200 mg, u których całkowitą zawartość tego mikroelementu w organizmie szacuje się na 40-50 mg, mogło być efektywnie metabolizowane i co ważne detoksyfikowane. Co więcej, pozajelitowa suplementacja żelazem może prowadzić do zaburzenia delikatnej kontroli ogólnoustrojowej homeostazy żelaza. W tym kontekście zasadnym wydaje się pytanie o rolę hepcydyny (Hepc), hormonu, którego synteza indukowana jest przez żelazo w wątrobie, hamującego wchłanianie żelaza z jelita oraz recyrkulację żelaza przez układ siateczkowo-śródbłonkowy. Wraz z rozwojem nanotechnologii, zainteresowanie biologicznymi zastosowaniami nanocząstek nie słabnie od lat 70-tych ubiegłego stulecia. Nanocząstki żelaza (INPs, Iron Nanoparticles) stanowią skuteczne narzędzie w wielu gałęziach medycyny jako nośniki leków lub genów w terapii genowej. Jednakże, znikoma wiedza o potencjalnej toksyczności oraz biokompatybilności INPs sprawia, że nanocząstki żelaza dopiero w ostatnim czasie rozważane są jako suplement w zapobieganiu/leczeniu IDA. Co istotne, ostatnia konferencja European Iron Club w Insbrucku w 2016 roku w ogromnej mierze dedykowana nanocząstkom żelaza i żelazu liposomalnemu (ang. liposomal iron – LI), jednoznacznie wskazuje na możliwość wykorzystania nanocząstek tlenku żelaza (II/III) *per os* jako bezpiecznego i dobrze wchłanianego w jelicie suplementu żelaza. Podobnie wyniki naszych pilotażowych badań z wykorzystaniem żelaza liposomalnego wzbudziły ogromne zainteresowanie na 7 Kongresie Międzynarodowego Towarzystwa Biologii Żelaza (BioIron, Los Angeles, USA, Maj 7–11, 2017). Jak dotąd nikt nie prowadzi badań wykorzystujących nanocząstki tlenku żelaza (IONPs - ang. Iron Oxide Nanoparticles) lub żelaza liposomalnego w suplementacji prosiąt. Na przestrzeni ostatnich 20 lat liczba odkrytych transporterów żelaza zarówno hemowego jak i niehemowego znacząco wzrosła. Jednakże, jak dotąd, nie udało się zidentyfikować szlaków transportu IONPs w jelicie. Noworodki prosiąt z oznakami niedokrwistości stanowią dogodny model zwierzęcy do badań molekularnych mechanizmów wchłaniania IONPs oraz wykorzystania ich w opracowaniu nowych strategii suplementacji żelazem. W ramach projektu proponujemy przeprowadzenie doświadczenia na prosiętach rasy Polska Biała Zwisłoucha którym podane będą w formie zawiesiny w 2 ml preparatu mlekozastępczego raz dziennie począwszy od 5 dnia życia związku będące suplementem żelaza. Prosięta przez cały okres doświadczenia pozostaną z matkami. W wieku 28 dni prosięta poddane zostaną eutanazji i pobrany zostanie materiał do badań. W badaniach wykorzystane będą narzędzia genomiki i proteomiki. Mamy nadzieję, że nasz projekt wyjaśni rozbieżności dotyczące potencjalnej toksyczności IONPs.

Podsumowując, po raz pierwszy planujemy użycie kilku rodzajów IONPs dostępnych na rynku, podając je *per os* prosiętom w celu przeciwdziałania/leczenia występującej u nich niedokrwistości na tle niedoboru żelaza. Spodziewamy się udowodnić, że IONPs lub LI podane *per os* są znacznie lepiej przyswajalne i biodostępne w porównaniu do rutynowo stosowanych w odchowcie trzody chlewnej pozajelitowych suplementów żelaza czy chociażby  $\text{FeSO}_4$  podawanego *per os*.