

Pierwotne zapalenie dróg żółciowych (z ang. Primary Biliary Cholangitis, PBC) jest przewlekłą, cholestaticzną chorobą wątroby charakteryzującą się upośledzonym odpływem żółci co w konsekwencji prowadzi do niewydolności tego narządu i konieczności wykonania zabiegu transplantacji. Zahamowany przepływ żółci jest związany z nasiloną odpowiedzią zapalną, która objawia się obecnością autoprzeciwciał w surowicy osób chorych na PBC. Choroba ta dotyczy głównie kobiet w średnim wieku i często towarzyszą jej objawy kliniczne, które drastycznie upośledzają jakość życia pacjenta. Należą do nich oporny na leczenie świąd skóry, przewlekłe zmęczenie oraz predyspozycja do osteoporozy. Końcowe stadia większości cholangiopatii, w tym również PBC, charakteryzują się zanikiem wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (duktopenia), które jest wynikiem zachwianej równowagi pomiędzy proliferacją a śmiercią cholangiocytołów (epitelialnych komórek wyściełających drogi żółciowe). W pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych częstotliwość proliferacji i apoptozy są podobne we wczesnym, kompensowanym, stadium choroby podczas gdy w końcowym, niekompensowanym stadium, zahamowanie proliferacji prowadzi do zaniku przewodów żółciowych a w konsekwencji do rozwoju cholestazy. W ostatnich latach czynniki oraz mechanizmy wpływające na proliferację cholangiocytołów są intensywnie badane. Jednym z tych czynników są estrogeny, które poprzez receptory estrogenowe aktywują zarówno genomowe jak i niegenomowe ścieżki sygnałowe, odgrywając istotną rolę w kompleksowej aktywacji różnych cytokin, czynników wzrostu, które pośredniczą w odpowiedzi proliferacyjnej cholangiocytołów. Co ciekawe nasze wyniki wstępne pokazują, że prekursor estrogenów, dehydroepiandrosteron-DHEA nasila proliferację cholangiocytołów oraz chroni je przed stresem oksydacyjnym. **Zatem celem tego projektu jest zbadanie roli DHEA oraz jego metabolitów w rozwoju pierwotnego zapalenia dróg żółciowych. W szczególności planujemy sprawdzić które receptory zaangażowane są w pro-proliferacyjne i protekcyjne działanie DHEA w cholangiocytołach (NHC, MMNK1) i hepatocytołach (Hep-G2, PHH) oraz czy DHEA i jego metabolity mogą nasilać przeciwzapalną odpowiedź w tych komórkach. Badania te mają również na celu sprawdzenie czy zahamowanie działania estrogenów poprzez ich sulfonację może wpływać na rozwój PBC.** Dlatego zostanie zbadany poziom dwóch sulfotransferaz: SULT1A1 oraz SULT1E1, enzymów katalizujących ten proces. Zostanie podjęta również próba skorelowania poziomu tych enzymów z rozwojem PBC.

Podsumowując, ponieważ nadal nie są poznane czynniki odpowiedzialne za rozwój PBC w proponowanym projekcie chcemy zbadać potencjalny związek pomiędzy proliferacją cholangiocytołów a działaniem estrogenów. W tym celu użyjemy prekursora estrogenów, DHEA. Związek ten jest podobny do testosteronu i estradiolu i może łatwo być w nie przekształcany. Co więcej, produkcja DHEA osiąga szczyt we wczesnym wieku dorosłym a później zaczyna drastycznie spadać dlatego suplementacja DHEA może potencjalnie stanowić nową strategię leczenia pierwotnego zapalenia dróg żółciowych, które dotyka głównie kobiet w średnim wieku czyli z obniżonym poziomem DHEA.