

Celem projektu jest określenie wpływu jonów miedzi na regulację złożonych, molekularnych mechanizmów kontrolujących ekspresję ferroportyny w spoczynkowych i prozapalnych (poddanych stymulacji LPS/IFN- $\gamma$ ) makrofagach szpiku kostnego myszy. Ferroportyna występuje głównie w obrębie błony komórkowej enterocytów oraz makrofagów wątroby (komórek Kupffera), śledziony i szpiku kostnego, pełniąc kluczową rolę w procesie transportu żelaza jonowego do środowiska pozakomórkowego. Jak dotąd jest to jedyne znane białko o funkcji eksportera żelaza komórkowego. Ekspresja ferroportyny w komórce podlega ścisłej regulacji. Jak wykazano, miedź może stanowić jeden z czynników indukujących transkrypcję genu ferroportyny, jednak mechanizm tej regulacji nie został jeszcze poznany. Makrofagi pełnią bardzo ważną funkcję w kontroli ogólnoustrojowej homeostazy żelaza. Fagocytują stare bądź uszkodzone erytrocyty i rozkładają zawarty w nich hem do CO, biliwerdyny i jonów Fe<sup>2+</sup>, które następnie transportują do środowiska pozakomórkowego przy udziale ferroportyny. Żelazo jonowe uwolnione przez makrofagi w procesie erytrofagocytozy stanowi około 90% zapotrzebowania organizmu na ten pierwiastek. Z uwagi na fakt, że każdego dnia u dorosłego człowieka powstaje ok. 200 bilionów erytrocytów, a wydajny proces ich produkcji wymaga dostarczenia do szpiku kostnego w ciągu sekundy ponad  $2 \times 10^{15}$  jonów żelaza, procesy zaangażowane w regulację metabolizmu żelaza w makrofagach w tym uwalnianie jonów żelaza z tych komórek nabierają szczególnie dużego znaczenia dla całego organizmu. W przebiegu różnego rodzaju stanów zapalnych, będących wynikiem zarówno infekcji jak i niektórych chorób o podłożu autoimmunologicznym czy nowotworów dochodzi do wzmożonej retencji żelaza w obrębie makrofagów na skutek aktywacji komórkowych mechanizmów prowadzących do obniżenia produkcji ferroportyny. Uważa się, że jest to jeden z mechanizmów obrony nieswoistej gospodarza, ograniczający dostępność tego mikroelementu dla patogenów, które, podobnie jak większość organizmów, wykorzystują żelazo do przeprowadzania podstawowych procesów życiowych komórek. Retencja żelaza w makrofagach skutkuje również ograniczeniem podaży jonów żelaza na potrzeby erytropoezy, sprzyjając tym samym występowaniu tzw. anemii stanu zapalnego, która jest najczęstszym typem anemii występującym u hospitalizowanych pacjentów. Obecnie, ciągle poszukuje się nowych czynników przeciwdziałających akumulacji żelaza w makrofagach tkankowych w stanach zapalnych.

W przedstawionym projekcie będzie analizowana ekspresja genów metabolizmu żelaza (ze szczególnym uwzględnieniem genu ferroportyny) w makrofagach szpiku kostnego myszy. Komórki te będą inkubowane z chlorkiem miedzi (CuCl<sub>2</sub>) oraz poddane zostaną stymulacji przez czynniki prozapalne (LPS/IFN- $\gamma$ ) wywołujące reakcję obronną organizmu. Dodatkowo, planuje się wykonanie analiz dotyczących wewnątrzkomórkowej lokalizacji wybranych białek metabolizmu żelaza oraz wpływu proponowanych traktowań makrofagów na zmiany ich wewnątrzkomórkowego poziomu żelaza.

Uzyskane wyniki pozwolą odpowiedzieć na pytanie, czy i poprzez jakie molekularne mechanizmy jony miedzi mogą wpływać na regulację ekspresji genów zaangażowanych w metabolizm żelaza, prowadząc do intensyfikacji procesu eksportu tego pierwiastka z makrofagów do środowiska zewnątrzkomórkowego i czy taka regulacja będzie skuteczna również w przypadku makrofagów poddanych stymulacji czynnikami prozapalnymi. Może to mieć szczególne znaczenie w łagodzeniu przebiegu anemii stanu zapalnego na tle infekcji bakteryjnych (tuż po zakończeniu leczenia) jak również w stanach zapalnych o charakterze chronicznym, charakterystycznych w przebiegu chorób autoimmunologicznych czy nowotworów.