

Przewlekłe choroby zapalne, do których zaliczamy m.in. miażdżycę i niealkoholowe stłuszczenie wątroby, są obecnie ogólnoswiatowym problemem zdrowotnym i jedną z częstych przyczyn śmierci w krajach zachodnich. Stosowana obecnie farmakoterapia nie jest w pełni skuteczna w leczeniu tych schorzeń. W patogenezie obu chorób ważną rolę odgrywa nasilenie przewlekłego zapalenia, które jest związane ze stresem oksydacyjnym i upośledzeniem funkcji mitochondriów – organelli odpowiedzialnych za produkcję energii w komórce. Co ważne, w rozwoju przewlekłego zapalenia w miażdżycy i niealkoholowym stłuszczeniu wątroby biorą udział komórki układu odpornościowego: wywodzące się z monocytów makrofagi, które różnią się między sobą ze względu na pełnione funkcje. Wyróżniamy dwa główne fenotypy makrofagów: „prozapalne” M1, odpowiedzialne za usuwanie patogenów oraz „przeciwzapalne” M2, zaangażowane w proces ustępowania zapalenia (gojenie i naprawa tkanek). W przewlekłych chorobach zapalnych, takich jak miażdżycza i niealkoholowe stłuszczenie wątroby, upośledzone są mechanizmy biorące udział w ustępowaniu zapalenia, związane z aktywnością makrofagów M2. Co ciekawe, makrofagi M1 i M2 wykazują odmienny metabolizm w mitochondriach. Makrofagi M1 czerpią energię głównie z glikolizy, natomiast makrofagi M2 produkują energię w procesie fosforylacji oksydacyjnej. Ostatnie badania pokazują, że manipulowanie mitochondrialnym metabolizmem makrofagów, np. zwiększenie fosforylacji oksydacyjnej lub nasilenie procesu prowadzącego do powstawania nowych mitochondriów, może spowodować przeprogramowanie fenotypu makrofagów z M1 na M2 i tym samym stanowić nowe podejście terapeutyczne w leczeniu przewlekłych chorób zapalnych.

Siarkowodór (H_2S) jest małą, gazową cząsteczką sygnalizacyjną, która jest częściowo odpowiedzialna za regulację napięcia naczyń krwionośnych. W wysokich stężeniach H_2S jest toksyczny, natomiast w niskich stężeniach może wspomagać bioenergetykę komórki. Najnowsze badania wykazały, że H_2S produkowany przez enzym mitochondrialny: transferazę siarkową 3-merkaptopirogronianu (3-MST) może stanowić alternatywne źródło elektronów dla fosforylacji oksydacyjnej i produkcji energii w komórce. Wobec tego stawiamy hipotezę, że mitochondrialny H_2S może wpływać na przeprogramowanie mitochondrialnego metabolizmu makrofagów, a tym samym przyczyniać się do zmiany fenotypu makrofagów z M1 na M2. W związku z tym **celem niniejszego projektu jest kompleksowa ocena wpływu mitochondrialnego H_2S na mechanizmy związane z przeprogramowaniem makrofagów w przewlekłych chorobach zapalnych: miażdżycy i niealkoholowym stłuszczeniu wątroby.** Eksperymenty będą prowadzone *in vitro* na różnych liniach komórkowych makrofagów oraz na mysich makrofagach wyizolowanych z otrzewnej, a także *in vivo* przy użyciu zwierzęcego modelu miażdżycy – myszy apoE-knockout oraz zwierzęcego modelu niealkoholowego stłuszczenia wątroby – myszy C57BL/6J karmionych dietą wysokotłuszczową. W celu zbadania wpływu mitochondrialnego H_2S na przeprogramowanie makrofagów zastosujemy różne metody morfologiczne, biochemiczne, molekularne oraz proteomiczne.

Nasze badania mogą rzucić nowe światło na rolę H_2S i mitochondrialnego metabolizmu w procesie zmiany fenotypu makrofagów, a także poszerzyć wiedzę na temat patogenyzy miażdżycy i niealkoholowego stłuszczenia wątroby. Ponadto uzyskane przez nas wyniki mogą przyczynić się do opracowania nowego podejścia farmakologicznego w leczeniu przewlekłych chorób zapalnych, które będzie związane z wpływem na zmianę fenotypu makrofagów.