

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD) jest najczęstszą chorobą wątroby, dotyczącą około 24% światowej populacji. Zmiana nawyków żywieniowych społeczeństwa wraz z obniżoną aktywnością fizyczną uważana jest za główne czynniki ryzyka przyczyniające się do rozwoju NAFLD. Odwracalna na poziomie stłuszczenia, NAFLD może przejść do niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (NASH), jak również do cięższych stadiów: zwłóknienia, marskości, która może kończyć się niewydolnością wątroby i rakiem wątrobowokomórkowym. Obecnie brakuje dobrych biomarkerów do określenia stadium choroby, jak również skutecznych metod farmakologicznego leczenia lub opóźniania rozwoju NAFLD. Wysoka zachorowalność na tę chorobę, jak również pilna potrzeba skutecznych strategii terapeutycznych przyczyniły się do rozpoczęcia licznych badań, zarówno podstawowych jak i mających zastosowanie praktyczne. Mimo to wciąż brakuje wiedzy na temat mechanizmów związanych z przejściem NAFLD do NASH.

Zgodnie z dostępnymi danymi obecność stresu oksydacyjnego może być związana z zaburzoną strukturą i funkcją mitochondriów podczas rozwoju NAFLD. Co więcej, wykazano, że nieprawidłowe funkcjonowanie mitochondriów może przyczynić się do zwiększenia produkcji reaktywnych form tlenu (RFT), co w konsekwencji może prowadzić do zaistnienia błędnego koła, w którym stres oksydacyjny i uszkodzenia oksydacyjne na poziomie mitochondriów i komórki przyczyniają się do jeszcze większej produkcji RFT. Zjawiska te wydają się odgrywać kluczową rolę we wczesnych stadiach rozwoju NAFLD, i mogą wywoływać dysfunkcję mitochondriów, inicjować proces apoptozy oraz przyczynić się do powstania stanu zapalnego. Wszystko to może prowadzić do przyspieszenia rozwoju NAFLD do NASH. Nadal jednak, moment w którym dochodzi się w rozwoju choroby do „punktu bez możliwości powrotu”, nie jest znany. Na podstawie danych literaturowych i naszych badań wstępnych postawiliśmy hipotezę, że to właśnie stres oksydacyjny może być przyczyną rozległego uszkodzenia mitochondriów, które poprzedza stan zapalny i niewydolność wątroby w chwili przejścia NAFLD do NASH. Dlatego też celem naszego projektu jest wykazanie obecności stresu oksydacyjnego w hepatocytach oraz wskazanie specyficznych punktów końcowych dysfunkcji mitochondrialnych, które stanowią punkt bez powrotu i to właśnie one w sposób nieodwracalny napędzają rozwój NAFLD w kierunku NASH. W naszych badaniach, NAFLD i NASH będą wywoływane wysokotłuszczową dietą wzbogaconą o wysoki poziom cukru, który to sposób odżywiania bardzo przypomina dietę wysokokaloryczną, charakterystyczną dla krajów rozwiniętych.

Pierwsze zadanie naszego projektu polega na scharakteryzowaniu metabolizmu i bioenergetyki mitochondriów, oznaczeniu wytwarzania reaktywnych form tlenu, określeniu stanu układu obrony antyoksydacyjnej oraz oznaczeniu obecności markerów uszkodzeń oksydacyjnych w wątrobie myszy w różnych punktach czasowych rozwoju NAFLD i jego przejścia do NASH.

Realizując drugie zadanie planujemy zbadać, czy powrót do standardowej diety, bądź podanie myszom z rozwiniętą NAFLD (lub podczas jej rozwoju do NASH) nowej klasy przeciwutleniaczy kierowanych bezpośrednio do mitochondriów, będzie miał korzystny wpływ na metabolizm mitochondriów oraz homeostazę RFT w wątrobie.

Dokładniejsze poznanie podstawowych mechanizmów zaangażowanych we wczesnych etapach rozwoju NAFLD, przyczyni się do stworzenia nowych procedur diagnostycznych, których na obecnym etapie brakuje. Biorąc pod uwagę pilną potrzebę opracowania skutecznych strategii terapeutycznych mogących opóźnić rozwój NAFLD i jej progresję w NASH, nasze badania dostarczą nowych informacji na temat wpływu nowej klasy przeciwutleniaczy kierowanych do mitochondriów na homeostazę RFT w modelu NAFLD *in vivo*. Obecnie brak dostępnych terapii NAFLD lub NASH, z wyjątkiem zmiany stylu życia, w tym diety.