

## **Jak wyczuwany jest poziom żelaza i co może wpłynąć na jego akumulację w wątrobie?**

Żelazo jest mikroelementem, który odgrywa kluczową rolę w różnych życiowych funkcjach (np. jest niezbędne do syntezy hemoglobiny w czerwonych ciałkach krwi). Ze względu na swoje właściwości chemiczne nadmiar żelaza jest jednak szkodliwy i może powodować uszkodzenie komórek i tkanek, prowadząc ostatecznie do choroby. Dostępność żelaza musi być zatem ściśle kontrolowana, a zdobywanie nowej wiedzy na temat genów i procesów, które wpływają na równowagę żelaza jest ważne dla zdrowia człowieka.

Od dziesięcioleci wiadomo, że zaburzenia związane z nieprawidłową gospodarką żelaza należą do jednych z najczęstszych chorób na świecie. Co zaskakujące, dopiero w ostatnich dwóch dekadach odkryto mechanizmy molekularne kontrolujące poziom żelaza w ludzkim ciele. Niewielki hormon wytwarzany przez hepatocyty w wątrobie, zwany hepcydyną, został odkryty jako kluczowy regulator ogólnoustrojowej homeostazy żelaza. W ciągu ostatnich kilku lat naukowcy zidentyfikowali kolejne białko, cytokinę zwaną białkiem morfogenetycznym kości (BMP) 6, która działa jako kluczowy aktywator produkcji hepcydyny. BMP6 działa jako czujnik ogólnoustrojowego statusu żelaza i moduluje poziom hepcydyny w zależności od zapotrzebowania organizmu na żelazo. Co ciekawe, ostatnie dane pokazały, że synteza BMP6 nie następuje w hepatocytach, ale w mniej licznych komórkach wątroby: komórkach śródbłonka, które wyściełają naczynia krwionośne w wątrobie. Co ciekawe, mechanizmy molekularne, które są odpowiedzialne za regulację BMP6 przez poziom żelaza w organizmie, są nadal bardzo słabo poznane. Opierając się na naszych wstępnych danych, chcielibyśmy zbadać hipotezę, że zawartość żelaza w hepatocytach, a nie w komórkach śródbłonka, jest wyczuwana w wątrobie i stanowi sygnał do indukcji BMP6. Nasze wyniki sugerują, że taki mechanizm sygnalizacyjny może być zapewniony przez ferrytynę, białko, które normalnie magazynuje żelazo wewnątrz komórek, ale może ulegać wydzielaniu z hepatocytów obciążonych żelazem i stymulować ekspresję BMP6 w śródbłonku. W naszej pracy wykorzystamy hodowle komórek hepatocytarnych i śródbłonkowych do szukania wszystkich brakujących czynników, które mogłyby być zaangażowane w ten nowy mechanizm wyczuwania poziomu żelaza. Będziemy również dążyć do potwierdzenia naszych odkryć w komórkach pierwotnych i myszach. Jeśli nasze hipotezy się potwierdzą, nasza praca wpłynie na lepsze zrozumienie komunikacji między komórkami w wątrobie: pokaże, że hepatocyty naładowane żelazem wysyłają ferrytynę do komórek śródbłonka w celu wytworzenia BMP6, a w odpowiedzi BMP6 podnosi produkcję hepcydyny w hepatocytach.

Druga część naszych badań skupia się na sytuacji, w której wyczuwanie poziomu żelaza przez BMP6 i hepcydynę zawodzi i zbyt duża jego ilość gromadzi się w organizmie. W takich warunkach większość nadmiernego żelaza trafia do hepatocytów w wątrobie, prowadząc ostatecznie do pogorszenia ich funkcji i zwiększając ryzyko raka. Akumulacja żelaza w wątrobie jest powszechnym problemem medycznym: leży u podstaw bardzo częstej choroby genetycznej hemochromatozy (która może dotyczyć 1 na 200 osób) i jest często związana z innymi powszechnymi chorobami wątroby. ZIP14 jest komórkowym transporterem metali, który jest jedynym czynnikiem leżącym u podstaw gromadzenia się żelaza w hepatocytach wątroby w warunkach choroby. Co zaskakujące, niewiele wiadomo na temat mechanizmów, które wpływają na poziom ekspresji ZIP14 w hepatocytach. Dlatego chcielibyśmy kompleksowo szukać czynników, które regulują ZIP14. W tym celu wykorzystamy innowacyjny system inżynierii genetycznej - CRISPR/Cas9. W ciągu ostatnich kilku lat technologia ta została zaadaptowana z mechanizmów obronnych bakterii i stała się przełomową i wszechstronną technologią modyfikacji genomów ssaków. Korzystając z edycji genomu CRISPR/Cas9, wygenerowaliśmy już model komórek wątroby, w którym poziom ekspresji ZIP14 można monitorować przy użyciu białka fluorescencyjnego. Następnie zastosujemy CRISPRy, aby dezaktywować wszystkie geny w genomie i wyszukać tych, które zmieniają poziom ZIP14. Tak znalezione geny będziemy następnie charakteryzować i ostatecznie badać, czy wpływają na gromadzenie żelaza w wątrobie u myszy. Z medycznego punktu widzenia nasza praca może ujawnić nowe cele leków, mających na celu zapobieganie nadmiernej akumulacji żelaza w hepatocytach. Poprzez odkrycie nowych genów, które wpływają na poziom ZIP14, nasze dane mogą również pomóc zrozumieć, dlaczego pacjenci z hemochromatozą różnią się znacznie między sobą pod względem ilości żelaza gromadzonego w wątrobie.