

W ostatnich latach, niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (*ang.*, *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*, NAFLD) stała się główną przyczyną przewlekłej niewydolności wątroby, która dotyka około 24% światowej populacji. Wzrost liczby przypadków niewydolności wątroby, jako jednego z objawów zespołu metabolicznego, rośnie równolegle z otyłością i cukrzycą typu 2. Jest to głównie związane z siedzącym trybem życia społeczeństwa, brakiem aktywności fizycznej i spożywaniem wysokokalorycznego i przetworzonego pokarmu. Mimo iż, początkowo stłuszczenie wątroby zwykle przebiega łagodnie, może jednak z czasem rozwinąć się w niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (*ang.*, *Non-Alcoholic Steatohepatitis*, NASH) co może doprowadzić u części chorych do zwłóknienia wątroby, a następnie marskości wątroby i spowodować rozwój raka wątrobowokomórkowego. Brakuje obecnie specyficznych biomarkerów służących do oceny postępu tej choroby, a biopsja wątroby nadal uważana za tzw. „złoty standard” w badaniu postępu NASH. Biorąc pod uwagę brak precyzyjnego i skutecznego leczenia NAFLD w połączeniu z ciągłym wzrostem zapadalności na tą chorobę, istnieje duża społeczna potrzeba, rozszerzenia wiedzy na temat przyczyn i rozwoju NAFLD.

Zgodnie z literaturą, początkowy etap NAFLD charakteryzuje się zwiększoną aktywnością metaboliczną komórek wątroby w celu uniknięcia nadmiernego gromadzenia się tłuszczu i lipotoksyczności. Ta kompensacja wydaje się zostać zniesiona wraz z rozwojem choroby. Zaobserwowano bowiem tendencję do patologicznego nagromadzenia się tłuszczu w formie kropli lipidowych w hepatocytach podczas postępu choroby. Dodatkowo stwierdzono, zwiększony stres oksydacyjny związany ze strukturalnymi i funkcjonalnymi zaburzeniami mitochondriów w bardziej zaawansowanych przypadkach NAFLD. Nieprawidłowo funkcjonujące mitochondria mogą wytwarzać nadmiar reaktywnych form tlenu (RFT), co prowadzi do powstania dalszych, oksydacyjnych uszkodzeń mitochondriów, oraz całych komórek. Obserwacje te wydają się potwierdzać związek przyczynowy między zmianami w metabolizmie mitochondriów i zaostrzeniem stresu oksydacyjnego, a rozwojem NAFL. Zmiany te ostatecznie aktywują szlaki prozapalne i powodują progresję z NAFL do NASH. Jednak pomimo postępów w badaniach tej choroby złożone mechanizmy leżące u podstaw przejścia z NAFL do NASH pozostają wciąż niekompletnie poznane. Na podstawie powyższych obserwacji wysunięto hipotezę, że stres oksydacyjny jest główną przyczyną zmian w funkcji mitochondriów obserwowanych podczas rozwoju NAFL, co indukuje stan zapalny i przejście do NASH.

Głównym celem niniejszego projektu jest wyjaśnienie, w jaki sposób zaburzenie równowagi reakcji redoks w komórce i zmiany związane z mitochondriami napędzają postęp NAFLD w nieodwracalny sposób. W tym badaniu stłuszczeniowa choroba wątroby indukowana jest u myszy dietą, która naśladuje nawyki dietetyczne tzw. społeczeństwa zachodniego, zawierającą wysoką zawartość tłuszczu i/lub cukru wg następującego schematu: wysoka zawartość tłuszczu (HF), wysoka zawartość cukru (HS) i wysoka zawartość tłuszczu w połączeniu z wysoką zawartością cukru (HFHS).

Dotychczas scharakteryzowaliśmy proteom wątroby, strukturę i funkcję mitochondriów, produkcję RFT i stan systemu obrony antyoksydacyjnej w komórkach, a także poziom uszkodzeń oksydacyjnych mitochondriów i innych elementów komórek we wczesnym stadium choroby w mysim modelu NAFLD, w którym zwierzęta przez długi czas pozostawały na dietach: HF, HS i HFHS.

W drugim etapie badań planujemy ocenę metabolizmu hepatocytów i funkcji mitochondriów (oddychanie, potencjał błonowy, wrażliwość mitochondriów na wapń i stres oksydacyjny) na różnych etapach obejmujących NAFL i progresję do NASH. W tej części skupimy się na modelu rozwoju NAFLD z zastosowaniem diety HFHS, która w pierwszym etapie była dała efekty najbardziej zbliżone do rozwoju NAFLD u ludzi.

Celem naszych badań jest pokazanie dowodów na to, że zmiany w metabolizmie hepatocytów i mitochondrialnym są wynikiem różnych schematów żywieniowych. Funkcjonowanie mitochondriów może być upośledzone przez stres oksydacyjny we wczesnym etapie NAFLD. Ponadto poddamy ocenie znaczenie stresu oksydacyjnego w postępie NAFLD.

Badanie szlaków molekularnych zaangażowanych we wczesną patogenezę NAFLD pozwoli na zaprojektowanie bardziej skutecznego podejścia terapeutycznego. Te strategie, które są w stanie opóźnić lub nawet odwrócić postęp NAFLD miałyby ogromne znaczenie, ponieważ dostępne obecnie terapie NAFLD oparte są jedynie na zaleceniach zmiany stylu życia poprzez wdrożenie aktywności fizycznej i zdrowej diety.