

Choroba wrzodowa żołądka to cykliczne pojawianie się chronicznych ubytków błony śluzowej żołądka, któremu towarzyszy naciek zapalny i martwica. Jest to najczęściej występująca dolegliwość przewodu pokarmowego i może dotyczyć nawet 10 % osób dorosłych. Choroba wrzodowa jest wynikiem zaburzeń równowagi pomiędzy czynnikami drażniącymi i ochronnymi w błonie śluzowej. Z drugiej strony, produkowany endogennie siarkowodor (H<sub>2</sub>S) jest niezbędną cząsteczką sygnalizacyjną, zaangażowaną w wiele biologicznych ścieżek regulacyjnych. Dlatego też, opracowano nowe proleki uwalniające H<sub>2</sub>S. Wykazano, że związki takie przyspieszają gojenie się wrzodów żołądka. Istnieją dowody na to, że H<sub>2</sub>S odgrywa również istotną rolę w regulacji energetyki komórkowej poprzez jego działanie na mitochondrium. AP39 jest donorem H<sub>2</sub>S, który uwalnia tę cząsteczkę bezpośrednio we wspomnianym organellum. Zatem stawiamy hipotezę, że korzystne działanie AP39 może być związane ze zmniejszeniem komórkowego stresu oksydacyjnego zachodzącego w mitochondrium.

Celem tego projektu jest ocena, czy H<sub>2</sub>S uwalniany bezpośrednio do mitochondriów z AP39 przyspiesza gojenie się błony śluzowej żołądka w translacyjnych modelach eksperymentalnych. Modele te odzwierciedlają przebieg kliniczny choroby wrzodowej u ludzi. Ponadto, fibroblasty odgrywają główną rolę w regeneracji tkanek podlegając modulacji pod wpływem m.in. szerokiego spektrum czynników wzrostu (*ang. growth factors*, GF). Aktywnemu namnażaniu i syntezie składników macierzy pozakomórkowej towarzyszą również interleukiny, które są związane z procesami zapalnymi.

Rola mitochondriów i modulacji ich aktywności przez H<sub>2</sub>S w gojeniu wrzodów żołądka nie jest w pełni poznana. Innowacyjnym aspektem projektu jest zastosowanie nowatorskiego, syntetycznego donora uwalniającego H<sub>2</sub>S bezpośrednio do energetycznego centrum komórki - mitochondrium. Według najnowszych danych, rola H<sub>2</sub>S w modulowaniu aktywności tych organelli w przewodzie pokarmowym oraz wpływu AP39 na mechanizm ochrony żołądka i gojenia wrzodów nie został zbadany. Nie wiadomo, czy temu potencjalnemu efektowi gojenia wrzodów może towarzyszyć mitochondrialna, zależna od H<sub>2</sub>S regulacja żołądkowego przepływu krwi i interakcja z GF oraz szlakami przeciwzapalnymi. Projekt dostarczy kompleksowych danych wzbogacających aktualną wiedzę z zakresu patofizjologii i farmakologii przewodu pokarmowego, ze szczególnym uwzględnieniem modulacji aktywności mitochondrialnej przez donor H<sub>2</sub>S w leczeniu chronicznych wrzodów żołądka. Ponadto, zweryfikowane zostaną w sposób kompleksowe mechanizmy molekularne działania AP39 ze szczególnym uwzględnieniem właściwości przeciwzapalnych i antyoksydacyjnych. Uzyskane wyniki mogą stanowić punkt wyjścia do dalszych testów aplikacyjnych.