

Identyfikacja unikalnych adaptacyjnych odpowiedzi makrofagów czerwonej miazgi na niedobór żelaza

U ssaków żelazo jest niezbędnym do życia pierwiastkiem śladowym. Każda komórka potrzebuje go do kluczowych funkcji metabolicznych. W szpiku kostnym 2×10^{15} atomów żelaza na sekundę jest wykorzystywanych do syntezy hemoglobiny podczas codziennej produkcji około 200 miliardów **czerwonych krwinek (erytrocytów) w procesie zwanym erytropoezą**. Erytrocyty, które dzięki hemoglobinie dostarczają tlen do naszych tkanek, **ulegają naturalnemu starzeniu** i po około 120 dniach muszą zostać usunięte z krwiobiegu. Makrofagi to komórki zdolne do fagocytozy („zjadania”) innych komórek lub patogenów. Komórki te rozsiane są po całym organizmie i pełnią różne funkcje niezbędne do prawidłowego funkcjonowaniu naszego organizmu. Za usuwanie starych erytrocytów odpowiedzialny jest jeden rodzaj makrofagów zlokalizowanych w śledzionie (tzw. **makrofagi czerwonej miazgi lub makrofagi RPM**). Proces ten jest tak intensywny jak erytropoeza: w każdej sekundzie eliminowanych jest do pięciu milionów czerwonych krwinek. Po lizie erytrocytów komórki RPM uwalniają żelazo z powrotem do krwiobiegu, aby umożliwić dalszą erytropoezę. W ten sposób procesują większość zasobów żelaza w naszym organizmie i odgrywają kluczową rolę w tak zwanym „**recyklingu żelaza**”, który umożliwia **odnowę erytrocytów**. Podsumowując, **wytwarzanie erytrocytów i ich „rozbijanie” przez komórki RPM to kluczowe procesy w naszej fizjologii**.

Niedobór żelaza stanowi jeden z głównych problemów zdrowotnych na świecie. Obecnie szacuje się, że ponad 1,9 miliarda ludzi na całym świecie cierpi na anemię, która jest głównie spowodowana niskim poziomem żelaza w organizmie. Niedobory żelaza prowadzą również do niekorzystnego przebiegu ciąży, upośledzenia rozwoju dziecka, niskiej wydajności pracy u dorosłych i zwiększonego ryzyka śmiertelności u osób starszych. **Nadal jednak niewiele wiadomo na temat wpływu niskiego poziomu żelaza na funkcje wyspecjalizowanych komórek organizmu**.

Wiedzieliśmy, że makrofagi RPM reagują na ograniczoną dostępność żelaza: **zwiększają tempo eksportu żelaza**, aby uwolnić więcej żelaza dla erytropoezy. Tę fizjologiczną „adaptację” umożliwia niski poziom hormonu pochodzącego z wątroby zwanego **hepcydyną**. Jednak nie było wiadomo, czy intensywność wychwytu erytrocytów i ich trawienia przez komórki RPM jest regulowana przez dostępność żelaza, a konkretnie, czy niedobór żelaza może wpływać na te procesy. Wykorzystując myszy model niedoboru żelaza w diecie, odkryliśmy, że **makrofagi RPM ubogie w żelazo zwiększają zdolność do usuwania i lizy erytrocytów**. Zaobserwowaliśmy, że temu „**funkcjonalnemu przyspieszeniu**” towarzyszy zwiększona masa i aktywność mitochondriów, czyli elektrowni komórkowych. Takie **zwiększenie aktywności metabolicznej w ubogich w żelazo makrofagach RPM jest unikalne** w porównaniu z innymi typami komórek, które zazwyczaj spowalniają swój metabolizm, gdy poziom żelaza spada. Postawiliśmy hipotezę, że ta **zsynchronizowana reakcja makrofagów RPM** przyczynia się do **adaptacji całego organizmu do niedoboru żelaza**. Co więcej, nasza wstępna praca ujawniła, że hepcydyna, ten sam hormon, który kontroluje uwalnianie żelaza z komórek RPM, może również regulować wychwyty erytrocytów, prawdopodobnie **koordynując w ten sposób te dwa procesy**. W ramach tego projektu zastosujemy zarówno badania *in vivo*, jak i *in vitro*, aby szczegółowo zrozumieć, w jaki sposób uruchamiany i regulowany jest nowo odkryty „**program adaptacyjny**” w makrofagach RPM w warunkach niedoboru żelaza (Cel I), jak **hepcydyna kontroluje tempo usuwania i lizy erytrocytów przez makrofagi RPM** (Cel II) i zbadamy, **jak zaburzenie tych odpowiedzi wpłynęłoby na fizjologię całego ciała w warunkach ograniczonej dostępności żelaza** (Cel III).

Podsumowując, scharakteryzowanie odkrytych przez nas nowych fizjologicznych odpowiedzi na niedobór żelaza na trzech poziomach: **komórkowym, hormonalnym i całego ciała**, znacznie poprawi nasze zrozumienie adaptacji organizmu do ograniczonej dostępności żelaza.