

Czy długotrwała ekspozycja na wysokie dawki miedzi zmienia zdolność komórek trzustki do produkcji enzymów trawiennych?

Miedź jest jednym z podstawowych mikroelementów zapewniających prawidłowe funkcjonowanie organizmów żywych. Dzięki swoim silnym własnościom redoks, miedź pełni funkcję kofaktora niezbędnego wielu enzymom do katalizowania kluczowych procesów metabolicznych, m.in. oddychania komórkowego, zmiatania wolnych rodników, czy też utrzymania homeostazy jonów żelaza. Brak regulacji komórkowej homeostazy jonów miedzi może przyczyniać się do powstania poważnych zaburzeń metabolicznych, wpływając negatywnie na funkcjonowanie całego organizmu. Dlatego też dystrybucja kationów tego pierwiastka jest zależna od stężenia miedzi i ściśle regulowana przez specjalne białka transportowe.

Znanych jest kilka chorób, w których zaburzenia gospodarki miedzią prowadzą do poważnych zmian narządów i tkanek. Jedną z chorób spichrzania miedzi jest choroba Wilsona. W przypadku pacjentów cierpiących z powodu nieprawidłowego funkcjonowania jednego z białek odpowiedzialnych za usuwanie nadmiaru jonów miedzi, w chorobie Wilsona dochodzi do gromadzenia się toksycznych ilości jonów tego pierwiastka wewnątrz komórek. Przy braku odpowiedniego leczenia choroba Wilsona może prowadzić do marskości wątroby, jak również do wystąpienia u pacjentów poważnych zaburzeń neurologicznych.

Co ważne, w świetle najnowszych badań, jony miedzi (obok jonów wapnia) biorą udział w regulacji produkcji i wydzielania enzymów trawiennych przez komórki trzustki. W specjalistycznej literaturze opisano przypadki komplikacji choroby Wilsona związane z wystąpieniem u pacjentów zapalenia trzustki. Ponadto badania przeprowadzone na zwierzętach pokazują, że niedobór miedzi prowadzi do zaniku trzustkowych komórek produkujących enzymy i rozwoju patologicznego zwłóknienia tego narządu.

Brak jednak danych opisujących wpływ podwyższonego poziomu miedzi na funkcjonowanie trzustki. Celem mojego projektu jest określenie wpływu zaburzenia równowagi (nadmiaru) jonów miedzi na pracę i strukturę mysiej trzustki. W ramach projektu zamierzam sprawdzić, czy długotrwała ekspozycja zwierząt na wysokie dawki miedzi spowoduje w trzustkach zmiany patofizjologiczne, prowadzące do stanu zapalnego i funkcjonalnej niewydolności trzustki. Określę ponadto, czy w wyniku zaburzenia homeostazy jonów miedzi dojdzie do wzmożonej produkcji/obniżonej skuteczności usuwania reaktywnych form tlenu, a także do zaburzeń komórkowej sygnalizacji na poziomie jonów metali – kationów wapnia i miedzi. Aby zweryfikować założenia badawcze projektu, przeprowadzę doświadczenia z udziałem myszy poddanych długotrwałej ekspozycji na sole miedzi. Po zakończeniu eksperymentu dokonam szczegółowej oceny morfologii trzusteł (oraz innych narządów), również pod kątem obecności stanu zapalnego i zwłóknienia. Dodatkowo, w projekcie zaplanowałam analizę ekspresji kluczowych dla prawidłowej funkcji komórek białek i genów zaangażowanych regulację metabolizmu jonów miedzi i żelaza.

Zaproponowane przeze mnie badania pozwolą odpowiedzieć na ważne pytanie, w jaki sposób komórki radzą sobie z nadmierną akumulacją miedzi, oraz jaki jest wpływ nadmiaru jonów miedzi na komórkową homeostazę jonów żelaza. Wyniki projektu będą miały szczególne znaczenie dla poszerzenia wiedzy o mechanizmach regulujących fizjologiczne funkcje trzustki, w tym produkcję soku trzustkowego. Co ważne, analizy te pozwolą zrozumieć dotychczas słabo poznane komórkowe mechanizmy transdukcji sygnału na poziomie dwuwartościowych kationów metali przejściowych i pogłębią naszą wiedzę na temat ciężkich chorób genetycznych związanych z zaburzeniami spichrzania miedzi oraz żelaza.