

## **STRESZCZENIE POPULARNONAUKOWE**

Głównymi organellami odpowiedzialnymi za prawidłowe funkcjonowanie komórki są mitochondria. Jest tak nie tylko dlatego, że zawierają one białka łańcucha oddechowego zaangażowane w procesy produkcji energii, ale także ponieważ odpowiadają za równowagę redoks oraz regulację śmierci komórkowej. Dysfunkcja tych organelli jest więc dla komórki szczególnie niebezpieczna, a nagromadzenie uszkodzonych mitochondriów może prowadzić do upośledzonego funkcjonowania, a nawet śmierci komórki. By się przed tym uchronić, komórki przeprowadzają swoistą „kontrolę jakości” mitochondriów, usuwając te uszkodzone za pośrednictwem procesu mitofagii. Zarówno dysfunkcyjne działanie mitochondriów, jak i zmiany w procesie mitofagii są coraz częściej przywoływane jako jeden z mechanizmów rozwoju wielu chorób, w tym chorób zwłóknieniowych płuc czy wątroby.

Niezmiennie od lat choroby zwłóknieniowe stanowią poważne wyzwanie kliniczne. Zwłóknienie, czyli nadmierne odkładanie włókien kolagenowych w obrębie tkanki, często prowadzi do nieodwracalnych zmian i upośledza prawidłowe działanie narządu, w którym występuje. Choroby trzustki są szczególnie aktualnym przykładem zwłóknienia. W 2016 roku ponad 5 milionów osób na całym świecie usłyszało diagnozę związaną ze zwłóknieniem tego narządu, a liczba ta notuje rokrocznie kilkudziesięcioprocentowy wzrost. Pomimo tego, współczesna medycyna wciąż nie dysponuje skutecznymi strategiami terapeutycznymi dla osób dotkniętych tymi schorzeniami.

Za zwłóknienie w trzustce odpowiedzialne są komórki stelarne, które stanowią zaledwie 4-7% masy narządu. Choć fizjologicznie występują w stanie wyciszonym, to mogą ulegać aktywacji pod wpływem uszkodzeń mechanicznych organu lub toczącego się stanu zapalnego. W tym stanie produkują one łącznotkankową macierz bogatą we włókna kolagenowe, która odkłada się w obrębie narządu i prowadzi do jego zwłóknienia.

W związku z tym, że zaktywowane komórki stelarne bardzo różnią się od komórek wyciszonych, celem projektu jest zbadanie i porównanie funkcjonowania mitochondriów pomiędzy tymi dwoma fenotypami. Porównana zostanie także rola i efektywność mitofagii w tych komórkach. Aby tego dokonać, kształt i organizacja mitochondriów zostaną zobrazowane z wykorzystaniem mikroskopii elektronowej, umożliwiającej pomiary z dużą rozdzielczością. Porównana zostanie także ilość i struktura białek łańcucha oddechowego w tych komórkach. Wiedząc, że prawidłowe działanie mitochondriów opiera się na sygnałach wapniowych oraz równowadze reaktywnych form tlenu i protonów, w mitochondriach komórek zostaną dokonane pomiary sygnałów wapniowych, a także zmiany redoks i pH. Kondycja mitochondriów i metabolizm mitochondrialny zostaną ocenione z wykorzystaniem testu stresu mitochondrialnego. Aby zbadać rolę mitofagii w komórkach stelarnych, zastosowana zostanie specyficzna sonda fluorescencyjna umożliwiająca obrazowanie procesu z wykorzystaniem mikroskopii fluorescencyjnej i jej ilościową analizę przy pomocy cytometrii przepływowej. Dodatkowo, szczegółowo scharakteryzowana zostanie rola związków modulujących proces mitofagii i ich wpływ na fizjologię, metabolizm i śmierć komórkową.

Ten projekt opiera się na badaniach podstawowych, mających na celu uzupełnienie wiedzy dotyczącej roli zmian na poziomie mitochondrialnym w aktywacji komórek stelarnych trzustki. Niemniej jednak uzyskane wyniki mogą przyczynić się do głębszego zrozumienia patofizjologii procesów zwłóknieniowych, a w konsekwencji pomóc w opracowaniu nowych strategii terapeutycznych różnych schorzeń związanych z patofizjologicznym zwłóknieniem.