

Mitoterapia jako innowacyjna strategia regulacji immunometabolizmu synowocytów fibroblastopodobnych- nowy horyzont w leczeniu zapalenia błony maziowej u koni.

Zapalenie błony maziowej (*synovitis*) to jedna z najczęściej występujących jednostek chorobowych aparatu ruchu u koni prowadząca do rozwoju choroby zwyrodnieniowej stawów (OA). Synovitis dotyka koni różnego wieku, płci oraz rasy, wyłączając konie z ich aktywności fizycznej, co często wiąże się z koniecznością podjęcia kosztownego leczenia. Obecne metody leczenia zapalenia błony maziowej sprowadzają się do intensywnego płukania zajętego chorobowo stawu oraz zastosowania leczenia przeciwzapalnego zarówno systemowego jak i miejscowego. Jako terapie uzupełniające stosuje się lokalne podawanie kwasu hialuronowego, osocza bogato płytkowego czy też komórek macierzystych- żadna jednak z wymienionych metod nie zapobiega rozwojowi OA. Na poziomie molekularnym, zapalenie błony maziowej, charakteryzuje się utratą immunometabolicznej homeostazy pomiędzy synowocytami fibroblastopodobnymi a makrofagami, w efekcie czego dochodzi do inicjacji odczynu zapalnego prowadzącego do rozwoju choroby zwyrodnieniowej stawów. Jednym z mechanizmów promujących rozwój choroby zwyrodnieniowej jest nadaktywność proliferacyjna synowocytów wynikająca z uszkodzenia ich mitochondriów, co prowadzi do rozwoju agresywnego, pro-zapalnego fenotypu. Wadliwe mitochondria generują znaczną ilość wolnych rodników promując w ten sposób odczyn zapalny stawu i nadmierną angiogenezę co prowadzi do zmian morfologicznych błony maziowej stawu. W konsekwencji proces ten skutkuje uszkodzeniem powierzchni stawowych prowadząc do nieodwracalnych zmian aparatu ruchu. Dlatego istnieje pilna potrzeba opracowania skutecznej metody nie tylko leczenia przeciwzapalnego synovitis, ale również przywrócenia immunometabolicznej homeostazy zajętego chorobowo stawu.

Celem projektu jest opracowanie innowacyjnej, skutecznej metody przywracającej równowagę immunometaboliczną stawów u koni cierpiących na synovitis w celu prewencji choroby zwyrodnieniowej (OA). W tym celu, nasz zespół opracował innowacyjną metodę izolacji mitochondriów z krwi obwodowej, które następnie podane zostają do chorego stawu. Pomimo, iż nasze dane wstępne wykazały, iż terapia mitochondrialna jest bezpieczna dla koni, nadal istnieje wiele aspektów które zamierzamy wyjaśnić w ramach prezentowanego projektu. Należą do nich m.in.: (i) poznanie mechanizmów odpowiedzialnych za internalizację przeszczepionych mitochondriów do synowocytów, (ii) odkrycie mechanizmów regulujących transfer mitochondriów z synowocytów do makrofagów, (iii) ocena zdolności immunomodulujących przeszczepionych mitochondriów oraz (iv) ocena skuteczności klinicznej zastosowanej terapii u koni cierpiących na synovitis.

Proponowany projekt po raz pierwszy podejmuje trudną tematykę na pograniczu biologii molekularnej, medycyny translacyjnej oraz aspektów klinicznych dotyczących zapalenia błony maziowej u koni. Spodziewamy się opracować nową, dotąd nie stosowaną u koni metodę leczenia polegającą na wymianie wadliwych mitochondriów w zajętej chorobowo tkance, poprzez przywrócenie immunometabolicznej równowagi. W efekcie transferu mitochondrialnego spodziewamy się, że wadliwe mitochondria w komórkach synowocytarnych zostaną zastąpione zdrowymi, izolowanymi z krwi obwodowej, co doprowadzi do wyciszenia aktywności proliferacyjnej synowocytów, a przez to zatrzymania choroby zwyrodnieniowej stawów. W ramach projektu zastosowane zostaną pionierskie metody badawcze z zastosowaniem najnowszej aparatury do bioobrazowania oraz biologii molekularnej, pozwalające zweryfikować założone w projekcie hipotezy badawcze.

Proponowany projekt jeśli okaże się skuteczny u koni cierpiących na zapalenie błony maziowej, będzie mógł w przyszłości zostać zastosowany w medycynie ludzkiej w leczeniu wielu innych jednostek chorobowych u podłoża których leżą defekty mitochondriów.