

## Ogólne podsumowanie naukowe

### Badanie roli napływu $\text{Ca}^{2+}$ poprzez ferroportynę w funkcjonalnej adaptacji makrofagów

Żelazo ma kluczowe znaczenie dla różnych funkcji komórkowych, ale jego nadmiar może powodować uszkodzenia oksydacyjne. Utrzymanie równowagi żelaza jest zatem niezbędne do prawidłowego funkcjonowania organizmów. U ssaków codzienna produkcja krwinek czerwonych w procesie zwanym erytropoezą wymaga dostarczenia największych ilości żelaza. Jest ono niezbędne do syntezy hemu i produkcji hemoglobiny w krwinkach czerwonych. Starzejące się krwinki czerwone są usuwane przez śledzionowe makrofagi miazgi czerwonej (RPM), które są odpowiedzialne za recykling żelaza, umożliwiając dalszą erytropoezę w szpiku. Żelazo jest uwalniane z RPM przez białko zwane ferroportyną, które jest jedynym znanym eksporterem żelaza. Niedawne badania wykazały, że ferroportyna może być również zaangażowana w pobieranie wapnia ( $\text{Ca}^{2+}$ ) do komórek. Chociaż  $\text{Ca}^{2+}$  służy jako szeroko rozpowszechniona cząsteczka sygnalizacyjna w komórkach, nie wiadomo, czy przepływ  $\text{Ca}^{2+}$  przez ferroportynę może odgrywać ważną rolę biologiczną.

Niedobór żelaza jest powszechnym globalnym problemem, który ma poważne konsekwencje społeczne i medyczne. W naszym laboratorium odkryliśmy, że u myszy karmionych dietą z niedoborem żelaza komórki RPM wykazywały większą zdolność do usuwania i degradacji czerwonych krwinek i miały lepsze funkcje metaboliczne. Przypuszczamy, że ta odpowiedź komórek RPM na niedobór żelaza prawdopodobnie przyczynia się do „przystosowania” całego organizmu do ograniczonych zasobów żelaza. W naszych badaniach staramy się zrozumieć molekularne mechanizmy tej adaptacji. Zauważyliśmy, że „funkcjonalnemu przyspieszeniu” komórek RPM w warunkach niedoboru żelaza towarzyszył wzrost ekspresji ferroportyny na komórkach RPM i podwyższenie komórkowych poziomów  $\text{Ca}^{2+}$ . W związku z tym projekt ten ma na celu zbadanie, czy podwyższony poziom ferroportyny i wywołany przez ferroportynę napływ  $\text{Ca}^{2+}$  są sygnałem, który zwiększa zdolność makrofagów do odzyskiwania żelaza z krwinek czerwonych. Aby to osiągnąć, stworzymy nowy model komórkowy z wykorzystaniem pierwotnych makrofagów, które są zaprojektowane tak, aby posiadały podwyższony poziom ferroportyny. Zbadamy również, w jaki sposób modyfikacja przepływu  $\text{Ca}^{2+}$  przez ferroportynę wpłynie na potencjalną funkcję tego transportera w kontrolowaniu zdolności do recyklingu żelaza. Podsumowując, projekt ten dostarczy cennych informacji na temat sposobu, w jaki makrofagi dostosowują swoje zdolności do recyklingu żelaza podczas niedoboru żelaza.