Molekularne mechanizmy leżące u podstaw uszkodzenia wątroby wywołanego leczeniem octanem uliprystalu

Octan uliprystalu (UA) należy do leków z grupy selektywnych modulatorów receptora progesteronowego (SMRP) i jest stosowany w antykoncepcji awaryjnej oraz w terapii mięśniaków macicy. UA wywołuje efekt hamujący (antagonistyczny) lub pobudzający (agonistyczny) w tkance za pośrednictwem jądrowego receptora progesteronowego (PGR), regulując szlaki sygnalizacyjne od niego zależne. W badaniach wykazano, że UA może być również antagonistą receptora glukokortykoidowego (GR) i androgenowego (AR), jednak powinowactwo do tych receptorów jest znacznie mniejsze, niż do receptora PGR. W badaniach klinicznych, u pacjentek leczonych UA obserwowano zmniejszenie objętości mięśniaków macicy, mniej obfite krwawienie i znaczącą poprawę komfortu życia. Badania te nie wykazały istotnych skutków ubocznych, dlatego UA został dopuszczony do obrotu do stosowania w leczeniu mięśniaków macicy. Jednakże, od czasu jego dopuszczenia u części pacjentek leczonych UA zdiagnozowano ciężkie uszkodzenie wątroby. Pomimo przeprowadzonych badań, przyczyny dotyczące polekowego uszkodzenia wątroby u pacjentek przyjmujących UA oraz mechanizm jego działania w wątrobie do dziś pozostają niewyjaśnione. W związku z tym, głównym celem projektu jest zbadanie molekularnych mechanizmów leżących u podstaw uszkodzenia wątroby wywołanego leczeniem octanem uliprystalu.

Projekt będzie realizowany z wykorzystaniem dwóch modeli badawczych – modelu mysiego oraz linii komórkowej ludzkich hepatocytów i komórek Browicza – Kupffera (BK). Nasze wstępne dane z eksperymentu na myszach wykazały, że u 12,5% (5 z 40) myszy leczonych UA stwierdzono znaczny ubytek masy ciała, powiększoną wątrobę i śledzionę a także obniżone stężenie albumin i podwyższone stężenie bilirubiny w surowicy. Zidentyfikowano również zmiany morfologiczne w strukturze wątroby, które zostały sklasyfikowane jako cholestaza wewnątrzkomórkowa wraz z martwicą hepatocytów. W celu dokładniejszej oceny wpływu UA na wątrobę, przeprowadzimy rozszerzoną analizę histopatologiczną tkanek oraz zbadamy stężenia specyficznych biomarkerów prozapalnych w surowicy. W kolejnym etapie ocenimy, czy UA ma agonistyczny/antagonistyczny wpływ na wszystkie receptory progesteronowe (PR) oraz GR i AR w wątrobie oraz które szlaki sygnałowe są zmienione pod wpływem UA w polekowym uszkodzeniu wątroby. Następnie, w hodowli komórkowej, ocenimy wpływ różnych dawek UA na żywotność i apoptozę hepatocytów i komórek BK. Uzyskane wyniki zostaną następnie potwierdzone badaniami funkcjonalnymi z wykorzystaniem hodowli komórkowej hepatocytów i komórek BK w celu dokładnego scharakteryzowania szlaków sygnałowych potencjalnie zaangażowanych w rozwój patologii wątroby.

Dokładna charakterystyka komórkowych szlaków sygnalizacyjnych zaangażowanych w uszkodzenie wątroby wywołane przez UA pozwoli w przyszłości na stworzenie skutecznych i bezpiecznych strategii leczenia nowymi SMRP. Nasz projekt umożliwi również poznanie mechanizmu wzajemnych oddziaływań pomiędzy UA, a czynnikami regulującymi patofizjologiczne mechanizmy w wątrobie. Znajomość tych mechanizmów może być pomocna w identyfikacji grup potencjalnie podatnych na uszkodzenie wątroby oraz opracowanie spersonalizowanych metod leczenia. Wyniki uzyskane w ramach tego projektu zostaną opublikowane w wysoko punktowanych czasopismach naukowych o otwartym dostępie, a także zaprezentowane na międzynarodowych konferencjach.