

mgr inż. Patryk Michał Ślusarczyk

Tytuł: Badanie zależności pomiędzy akumulacją żelaza w starzeniu a zdolnością do recyklingu żelaza w makrofagach czerwonej miazgi śledziony

Streszczenie

Żelazo jest metalem niezbędnym do życia ze względu na jego zdolność do wymiany elektronów z różnymi biomolekułami. W organizmie ssaków większość żelaza zawarta jest w hemie stanowiącym prostetyczną grupę hemoglobiny, która wiąże tlen w erytrocytach. Makrofagi czerwonej miazgi śledziony (red pulp macrophages; RPMs) reprezentują główny typ komórek, który zapewnia obieg wewnętrznej puli żelaza. Poprzez fagocytozę starzejących się erytrocytów w procesie zwanym erytrofagocytozą, a następnie ich degradację, żelazo uwalniane jest do krwioobiegu, umożliwiając jego ponowne wykorzystanie w procesie krwiotwórczym. Wskazuje to na istotność RPMs w utrzymaniu homeostazy krwi oraz recyklingu żelaza w organizmie. Ze względu na swoje funkcje, komórki te specjalizują się w rozkładzie hemoglobiny, katabolizmie hemu i eksporcie żelaza, przez co przystosowały się do dużego przepływu tego pierwiastka. Natomiast nadal nie wiadomo, czy ciągła ekspozycja na wysoki poziom żelaza może upośledzać zdolność tych komórek do erytrofagocytozy oraz czy proces ten może być regulowany przez ogólnoustrojowy lub komórkowy poziom żelaza. Odkładanie się żelaza w śledzionie występuje fizjologicznie podczas wczesnego starzenia. Postawiono zatem hipotezę, że zwiększona ekspozycja na żelazo może sprzyjać starzeniu RPMs i tym samym wpływać na parametry żelaza w organizmie oraz homeostazę erytrocytów. Niniejsze badanie miało zatem na celu lepsze zrozumienie związku pomiędzy zdolnościami komórek RPM do recyklingu żelaza a akumulacją żelaza w śledzionie podczas starzenia.

W celu zbadania wpływu starzenia na RPMs, wykorzystano samice myszy w wieku 10-11 miesięcy, które wykazują podwyższony poziom żelaza w śledzionie i wątrobie oraz mniejszą biodostępność żelaza w surowicy w porównaniu z 2-miesięcznymi myszami kontrolnymi. Zaobserwowano, że bardzo znacząca akumulacja żelaza u myszy starszych następuje w RPMs, co spowodowane jest redukcją poziomu białka odpowiedzialnego za eksport żelaza, ferroportyny. Wykazano, że przeładownie żelazem w RPMs prowadzi do zwiększonego stresu oksydacyjnego, zmniejszonej aktywności lizosomalnej i mitochondrialną a, co najważniejsze, upośledzonej zdolności erytrofagocytozy. Zidentyfikowano również utratę

RPMs podczas starzenia, u której podstaw leży stres proteotoksyczny i zależna od żelaza śmierć komórkowa przypominająca ferroptozę. Upośledzenia te prowadzą do retencji starzejących się hemolitycznych erytrocytów w śledzionie oraz do tworzenia nierozkładalnych pozakomórkowych agregatów białkowych bogatych w hem i żelazo, pochodzących prawdopodobnie z ferroptotycznych RPMs. Następnie odkryto, że redukcja zawartości żelaza w diecie łagodzi gromadzenie się żelaza w RPMs, zmniejsza ich stres oksydacyjny, usprawnia funkcję mitochondriów i lizosomów, oraz skutkuje poprawą zdolności usuwania starych erytrocytów. W konsekwencji dieta ta poprawia kondycję samych erytrocytów w śledzionie, ograniczając ich hemolizę oraz hamuje tworzenie się agregatów żelazowych. Dodatkowo, normalizuje poziomy żelaza w wątrobie i śledzionie oraz zwiększa biodostępność żelaza w surowicy. Dzięki badaniu RPMs *in vivo* oraz stworzeniu protokołu pozwalającego na różnicowanie monocytów szpiku kostnego do komórek przypominających RPMs *in vitro* (induced-RPMs), pokazano, że mechanizm obniżonej erytrofagocytozy wynika przede wszystkim z akumulacją żelaza, obniżonej aktywności oksygenazy hemowej (HO1) oraz w mniejszym stopniu ze stresu pojawiającego się w retikulum endoplazmatycznym.

Podsumowując, praca ta pozwoliła na zidentyfikowanie dysfunkcji RPMs jako wczesnej oznaki starzenia. Wykazano również, że redukcja żelaza w diecie poprawia wydajność obrotu żelazem w organizmie.