

„Rola białek transportu steroli z rodziny StAR w promowaniu stresu oksydacyjnego przez wodoronadtlenki cholesterolu 7-OOH w komórkach aktywowanych makrofagów; mechanizm i cytotoksyczne konsekwencje”

mgr Katarzyna Wawak

Promotor: prof. dr hab. Witold Korytowski

Miażdżyca jest przewlekłą chorobą zapalną tętnic, związaną z zaburzeniem metabolizmu lipidów oraz ze stresem oksydacyjnym. Jest główną przyczyną chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym choroby niedokrwiennej serca (ChNS) oraz chorób naczyń mózgowych (głównie niedokrwiennego udaru mózgu), które w 2013 roku stanowiły 28,2% zgonów na świecie.

W miażdżycy dochodzi do zwężenia światła naczyń na skutek odkładania się w ścianie materiałów tłuszczowych takich jak cholesterol czy trójglicerydy. Głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia zmian miażdżycowych jest podwyższony poziom oksydacyjnie zmodyfikowanych lipoprotein niskiej gęstości (oxLDL), który występuje w przewlekłych stanach zapalnych czy cukrzycy. Gromadzenie się oxLDL w ścianach naczyń prowadzi do uszkodzenia komórek śródbłonna zapoczątkowując tym samym kaskadę reakcji zapalnej. Dochodzi do akumulacji komórek odpornościowych, takich jak monocyty, komórki dendrytyczne, a także licznych limfocytów, płytek krwi i komórek mięśni gładkich ściany naczyń tętnicznych. W ścianie naczynia monocyty ulegają przekształceniu w makrofagi, które dzięki ekspresji receptorów powierzchniowych (głównie SR-BI i CD36) mogą wchłaniać i akumulować duże ilości oxLDL. Część cholesterolu jest zużywana w procesach metabolicznych, a reszta jest usuwana do zewnątrzkomórkowych akceptorów, takich jak apolipoproteina A-I (ApoA-I) czy lipoproteiny dużej gęstości (HDL) w procesie zwrotnego transportu cholesterolu (RCT ang. *reverse cholesterol transport*). RCT utrzymuje wewnętrzną homeostazę cholesterolu. Jeśli jednak eksport cholesterolu jest nieskuteczny, komórki makrofagów wypełniają się cholesterolem i stają się komórkami piankowatymi (ang. *foam cells*).

Kluczową rolę w wewnątrzkomórkowym transporcie cholesterolu odgrywają białka z rodziny StAR, które wiążą cholesterol i transportują go do wewnętrznej błony mitochondrialnej. W wewnętrznej błonie mitochondrialnej, 27-hydroksylaza sterolowa przekształca cholesterol w 27 hydroksycholesterol będący aktywatorem wątrobowego receptora X (ang. *liver X receptor*). Z kolei LXR reguluje ekspresję transporterów ABC (ABCA1 i ABCG1) zaangażowanych w RCT.

Jedną z utlenionych form cholesterolu, występującą w oxLDL, są wodoronadtlenki cholesterolu (ChOOH), w tym 7-OOH (7 α -OOH i 7 β -OOH). W odróżnieniu od innych form utlenionego cholesterolu (np. ketonów cholesterolu czy wodorotlenków cholesterolu), 7-OOH są oksydoredukcyjnie aktywne. Oznacza to, że w obecności jonów żelaza, przy niewystarczającym działaniu mechanizmów obronnych, mogą stać się źródłem wolnych rodników w katalizowanej żelazem jednoelektronowej redukcji.

Podczas gdy większość obecnych badań koncentruje się na 7-ketocholesterolu (7=O) i 7-hydroksycholesterolu (7-OH), niniejsza praca skupia się na wodoronadtlenkach cholesterolu 7-OOH, które są głównym źródłem 7=O i 7-OH. W pracy po raz pierwszy zostało pokazane porównanie cytotoksycznego działania różnych typów oksysteroli na komórki makrofagów. Porównanie to wykazało dużą cytotoksyczność 7-OOH ($IC_{50} \sim 15 \mu M$), znacznie niższą cytotoksyczność ketonu cholesterolu ($IC_{50} \sim 120 \mu M$) i całkowity brak cytotoksyczności 7-OH.

Przedstawione w pracy wyniki pokazują, że białka StAR transportują nie tylko cholesterol, ale także 7-OOH. Transport ten przyczynia się do upośledzenia procesu RCT. Dodatkowo, w pracy wykazano, że zwiększona ekspresja STARD1 powoduje szybsze pobieranie 7-OOH do mitochondriów. Wychwyt ten powodował podwyższoną lokalną peroksydację lipidów i depolaryzację błony mitochondrialnej w porównaniu do komórek kontrolnych. Wymuszona nadekspresja STARD1 w makrofagach traktowanych 7-OOH prowadziła również do zmniejszenia produkcji 27-OH, obniżonej ekspresji ABCA1 a przez to zmniejszenia wpływu cholesterolu zarówno do apoA-I jak i HDL.

Podsumowując, w niniejszej pracy przedstawiono unikalny mechanizm upośledzenia RCT. Odkrycie to rzuca nowe światło na rolę oksydacyjnego uszkodzenia makrofagów w patogenezie miażdżycy.

14 -05- 2019

dotaryna Wawak