

STRESZCZENIE

Rozprawy Doktorskiej mgra Michała Macieja Rakowskiego

„Ocena właściwości antyoksydacyjnych ergotioneiny i jej potencjalnej roli jako czynnika przeciwdziałającego neurodegeneracji”

Ergotioneina jest jednym z wielu związków pochodzenia naturalnego, które wykazują działanie prozdrowotne w organizmach eukariotycznych. Kategoryzowana jest w gronie nutraceutyków ze względu na działanie antyoksydacyjne, zdolność do chelatowania jonów metali i wykazane działanie cytoprotekcyjne. Dodatkowo, ergotioneina charakteryzuje się aktywnym transportem do wnętrza komórek, wysoką biodostępnością oraz niskim stopniem wydalania z organizmu, co wynika z jej cyklicznej regeneracji, zależnej od glutationu. Ergotioneina wykazuje obiecujące działanie neuroprotekcyjne wobec ludzkich komórek nerwowych, choć mechanizm tego działania nie jest jeszcze w pełni zrozumiany. W związku z tym, celem niniejszej rozprawy doktorskiej było sformułowanie odpowiedzi na hipotezę zakładającą, że ergotioneina może indukować efekt neuroprotekcyny, pełniąc rolę cząsteczki sygnałowej.

Przeprowadzono badania oceniające potencjał antyoksydacyjny ergotioneiny w warunkach *in vitro*. Doświadczenia prowadzono na ludzkich komórkach nerwiaka zarodkowego linii SH-SY5Y, które były inkubowane z ergotioneiną i poddawane działaniu związków utleniających. Wykazano, że traktowanie komórek linii SH-SY5Y ergotioneiną prowadzi do modulacji białek markerowych przejścia epitelialno-mezenchymalnego oraz szlaku zależnego od kinazy mTOR. Dodatkowo, ergotioneina wpływa na szybkość fosforylacji białek p-GSK3 β (Ser9) i p-ULK1 (Ser758).

W ramach badań przeprowadzono także ocenę właściwości ochronnych i sygnalizacyjnych ergotioneiny w komórkach raka wątrobowokomórkowego linii HepG2. Preinkubacja komórek HepG2 z ergotioneiną prowadziła do indukcji generacji tlenu azotu. Co istotne, preinkubacja komórek linii HepG2 z ergotioneiną prowadziła do modulacji odpowiedzi komórek na działanie lipopolisacharydu. Przeprowadzone pomiary funkcjonalne i ocena poziomu białek oporności wielolekowej wykazały związek pomiędzy tlenkiem azotu



WYDZIAŁ BIOLOGII
I OCHRONY
ŚRODOWISKA
Uniwersytet Łódzki



a białkami ABCB1 i ABCC1. Wnioski płynące z tych badań wskazują, że ergotioneina, dzięki zdolności do chelatowania jonów metali, jest w stanie uwolnić tlenek azotu z kompleksów dinitrozo-ditiolo-żelazowych, co skutkuje aktywacją szlaków sygnalizacji zależnych od tlenku azotu.

Podsumowując, ergotioneina wykazuje działanie antyapoptotyczne, antyoksydacyjne i zdolność do zapobiegania działaniu cytotoksycznemu, które jest wywołane stresem oksydacyjnym oraz niektórymi lekami przeciwnowotworowymi. Jej zdolność do chelatowania jonów metali umożliwia modulację szlaków przekaźnictwa sygnałów zależnych od tlenku azotu, co sugeruje obiecujący potencjał tego związku w kontekście działań prozdrowotnych. Ergotioneina może więc pełnić rolę cząsteczki sygnałowej m.in. poprzez pośrednią modulację aktywności szlaków sygnalizacyjnych zależnych od tlenku azotu.

Michał Rabczak