

Mitochondrialny metabolizm glicerolu jako regulator homeostazy i patologii limfocytów

Po wykryciu zakażenia limfocyty T ulegają aktywacji w celu szybkiego namnażania się i różnicowania by zwalczyć chorobę. Aktywacja limfocytów T następuje poprzez związanie „receptora limfocytowe T” (TCR). Jednym z wciąż zastanawiających zjawisk zachodzących po związaniu TCR jest szybkie i przejściowe generowanie niskiej, a zatem nietoksycznej ilości reaktywnych form tlenu (ROS). Okazało się, że ten "sygnał oksydacyjny" jest niezbędny do ekspresji genów koniecznych do prawidłowej aktywacji i proliferacji limfocytów T.

Co zaskakujące, pionierskie badania przeprowadzone przez wnioskodawcę wykazały, że ów "sygnał oksydacyjny" jest generowany w kontrolowany sposób przez "elektrownię komórki" - mitochondria. Odkryto również, w jaki sposób na poziomie molekularnym TCR "rozmawia" z mitochondriami, identyfikując niezbędne etapy sygnalizacji wewnątrzkomórkowej. Wnioskodawca scharakteryzował również w szerokim zakresie zjawiska biochemiczne zachodzące w mitochondriach, które prowadzą do wytwarzania RFT w celu umożliwienia proliferacji limfocytów T i wzmocnienia nabytej odpowiedzi immunologicznej. Jednakże molekularne mechanizmy generacji "sygnału oksydacyjnego" wciąż nie są dobrze poznane. Co więcej - czekają na praktyczne zastosowanie w terapii.

Jednym z białek zidentyfikowanych przez wnioskodawcę jako kluczowe dla wytwarzania "sygnału oksydacyjnego" jest enzym, dehydrogenaza fosforanu glicerolu (GPD2/mGPDH), zlokalizowany na wewnętrznej błonie mitochondrialnej. To odkrycie jest niezwykle interesujące, ponieważ GPD2 jest enzymatycznym „hubem”, który łączy proces glikolizy, oddychania mitochondrialnego i syntezy lipidów/lipolizy. W ten sposób GPD2 integruje trzy szlaki metaboliczne o podstawowym znaczeniu dla aktywacji, proliferacji i różnicowania limfocytów T. Co ciekawe, ostatnie doniesienia wykazały, że GPD2 reguluje wytwarzanie "sygnału oksydacyjnego" w makrofagach - mediatorach wrodzonej odporności i że GPD2 działa jako ochrona przed śmiercią komórkową wywołaną przez akumulację toksycznych lipidów - ferroptoza. Dlatego GPD2 jawi się jako interesujący i obiecujący cel terapeutyczny.

W niedawnych doniesieniach stwierdzono, że limfocyty T pobierają zewnątrzkomórkowy glicerol po czym przetwarzają go w 3-fosforan glicerolu (G3P) do syntezy kwasów tłuszczowych. Skoro GPD2 metabolizuje G3P w mitochondriach, nasuwa się intrygujące pytanie: czy napływ glicerolu do komórki może nasilać zależne od GPD2 wytwarzanie sygnału oksydacyjnego? Wstępne wyniki wnioskodawcy uzyskane na podstawie badań wykorzystujących limfocyty T myszy pozbawionych białka GPD2 (GPD2 KO) lub traktowanych inhibitorem GPD2 (iGP-1) wskazują, że komórki T mogą wykorzystywać mitochondrialny metabolizm glicerolu do aktywacji, proliferacji i przeżycia. Napływ glicerolu i GPD2 mogą nie tylko modulować mitochondrialną generację „sygnału oksydacyjnego” a przez to ekspresję genów, ale również wpływać na magazynowanie lipidów i ich toksyczność. W toku dalszych badań, by ustalić metabolizm glicerolu pobranego przez limfocyt T, wnioskodawca zastosuje metodę „śledzenia metabolizmu” czyli "metabolic tracing" (metoda GC-MS przy użyciu ^{13}C -U-glicerolu, ^{13}C -U-glukozy i ^{13}C -U-glutaminy), profilowanie lipidów (LC-MS) oraz analizę magazynowania lipidów (mikroskopia konfokalna) z wykorzystaniem limfocytów T i linii MEF (WT i GPD2 KO). Planuje się również badanie funkcji limfocytów T in vivo na myszach GPD2 KO x OT-1 Tg⁺ wygenerowanych przez wnioskodawcę, zawierających TCR o pojedynczej swoistości przeciwko białku owoalbuminy.

Na całym świecie otyłość jest jednym z najpoważniejszych czynników ryzyka odpowiedzialnych za bezprecedensowy wzrost umieralności na cukrzycę, choroby serca i raka. U osób otyłych tkanka tłuszczowa jest infiltrowana przez aktywowane komórki układu odpornościowego, które tworzą stan przewlekłego zapalenia. Ten stan zapalny, nieuchronnie prowadzi do rozwoju chorób i dalszego pogarszania zdrowia. Co ciekawe, podczas gdy we krwi stężenie glicerolu jest niskie, jego stężenie w tkance tłuszczowej jest wyjątkowo wysokie. Dlatego możliwe jest, że aktywowane limfocyty T, które przenikają do tkanki tłuszczowej u osób otyłych, pobierają glicerol w celu utrzymania proliferacji i stanu prozapalnego. Ponieważ wiadomo, że hiper-aktywowane limfocyty T są odpowiedzialne za zapalenie tkanki tłuszczowej, interesującym jest przetestowanie czy strategia terapeutyczna nakierowana na inhibicję aktywności GPD2, mitochondrialnego wykorzystanie glicerolu i generowania „sygnału oksydacyjnego” hamowałoby aktywację komórek T w tkance tłuszczowej osób otyłych. To nowe obiecujące podejście może potencjalnie zapewnić skuteczne środki zapobiegania zapaleniu tkanki tłuszczowej, a tym samym rozwojowi cukrzycy oraz nowotworów