

**Maciej Śledziński**

**Stres oksydacyjny - rola labilnej puli żelaza  
w modelu komórkowym ostrego zapalenia  
trzustki**

Rozprawa doktorska została wykonana  
w Zakładzie Bioenergetyki i Fizjologii Wysiłku  
Fizycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego  
Praca dotowana z ST-89

*Promotor pracy:*  
*Prof. dr hab. Jędrzej Antosiewicz*

**Tytuł: Stres oksydacyjny - rola labilnej puli żelaza w modelu komórkowym ostrego zapalenia trzustki**

**Title: Oxydative stress - role of labile iron pool in cellular model of acute pancreatitis**

## Streszczenie:

Ostre zapalenie trzustki jest stanem chorobowym, który rozwija się z momencie zaburzenia mechanizmów ochronnych komórek pęcherzykowych i aktywacji enzymów trawiennych w obrębie trzustki. Traktowanie linii komórkowej AR42J ceruleiną pozwala wiernie odwzorować mechanizmy zachodzące w przebiegu ostrego zapalenia trzustki. Stres oksydacyjny jest ściśle związany z procesem ostrego zapalenia trzustki, gdzie obserwuje się powstawanie wielu reaktywnych form tlenu oraz efekty ich toksycznego działania. Degradacja ferrytyny zwiększa labilną pulę żelaza narażając komórki na działanie powstających z udziałem żelaza reaktywnych form tlenu. Tworzenie reaktywnych form tlenu związane jest z aktywacją w komórkach szlaku sygnałowego zależnego od kinaz JNK. W pracy tej postawiono hipotezę, że w przebiegu OZT dochodzi do degradacji ferrytyny przez aktywowaną ceruleiną kinazę JNK i tworzenie RFT zależne od obecności żelaza.

Celem niniejszej pracy było zbadanie udziału labilnej puli żelaza w tworzeniu reaktywnych form tlenu w komórkowym modelu ostrego zapalenia trzustki indukowanego ceruleiną. Celem dodatkowym było prześledzenie roli szlaku sygnałowego kinazy terminalnej c-Jun (JNK) oraz czynności proteasomów w zmianach labilnej puli żelaza badanego modelu ostrego zapalenia trzustki.

Materiałem badań stanowiła linia komórek AR42J. Model komórkowy ostrego zapalenia trzustki uzyskano traktując komórki AR42J ceruleiną.

Wyniki: Zaobserwowano, że w komórkowym modelu ostrego zapalenia trzustki, ferrytyna ulega degradacji, któremu to procesowi towarzyszy tworzenie się RFT. W obecności ceruleiny, linia komórkowa AR42J wykazuje zwiększoną pulę labilnego żelaza, z jednoczesnym spadkiem ilości komórkowej L-ferrytyny i zwiększeniem tworzenia się reaktywnych form tlenu (RFT). Zmiany ilości L-ferrytyny były odwrotnie proporcjonalne do poziomu powstających RFT. Rozpad ferrytyny zależny jest od proteasomów. Komórki wykazujące ekspresję nieaktywnego białka JNK1 były niewrażliwe na indukowaną obecnością ceruleiny degradację ferrytyny.

Wnioski: Wyniki badań wykazały, że w trakcie ostrego zapalenia trzustki indukowanego ceruleiną w modelu komórkowym dochodzi do jednoczesnej degradacji zależnej od JNK1 ferrytyny, zwiększenia puli labilnego żelaza oraz tworzenia reaktywnych form tlenu.

## Abstract:

Acute pancreatitis is a disease that develops at the time of abnormal vesicular cell defenses and when activation of digestive enzymes within the pancreas evolve. Treating the AR42J cell line with cerulein accurately reproduces the mechanisms underlying acute pancreatitis. Oxidative stress is closely related to acute pancreatitis, where many reactive oxygen species and the effects of their toxic activity are observed. Degradation of ferritin increases the labile iron pool by exposing the cells to iron-induced reactive oxygen species. Formation of reactive oxygen species is associated with JNK-dependent kinase signal activation in cells. This work has hypothesized that in the course of acute pancreatitis ferritin degradation occurs through the activated cerulein JNK kinase and formation of reactive oxygen species dependent on the presence of iron.

The aim of this work was to investigate the contribution of the labile iron pool to the formation of reactive oxygen species in the cellular model of acute pancreatitis induced by cerulein. The additional objective was to investigate the role of c-Jun terminal kinase signaling (JNK) and proteasome function in the alteration of the labile iron pool in the model of acute pancreatitis.

The study material was the AR42J cell line. The cellular model of acute pancreatitis was obtained by treating AR42J cells with cerulein.

Results: It was observed that, in cellular mode of acute pancreatitis, ferritin undergoes degradation, which is accompanied by the formation of reactive oxygen species. In the presence of cerulein, the AR42J cell line exhibits an increased pool of labile iron, with the simultaneous decrease in the amount of L-ferritin and increase in the formation of reactive oxygen species (ROS). Changes in the amount of L-ferritin were inversely proportional to the level of ROS produced. Ferritin degradation is dependent on proteasome. The cells expressing the inactive JNK1 protein were insensitive to cerulein-induced degradation of ferritin.

Conclusions: The results of the study showed that in the course of acute pancreatitis induced by cerulein in the cellular model, simultaneous degradation of JNK1 ferritin-dependent, increase of labile iron pool and formation of reactive oxygen species occur.