

Efektom drastycznej zmiany trybu życia współczesnego człowieka (niewłaściwa dieta, brak lub ograniczony wysiłek fizyczny) jest obserwowana eskalacja problemu otyłości, która może prowadzić w konsekwencji do rozwinięcia się **cukrzycy typu 2** (diabetes mellitus DM2). Co ważne, DM2 stanowi 90% wszystkich przypadków zachorowania na cukrzycę i ma związek z otyłością. **Obie jednostki chorobowe zostały uznane przez światową Organizację Zdrowia (WHO) za choroby cywilizacyjne i są jednym z poważniejszych wyzwań stojących przed współczesną medycyną.** Raporty WHO podają, że około 2,8 miliona ludzi co roku przedwcześnie umiera z powodu otyłości oraz drugorzędowych chorób będących jej konsekwencją. Międzynarodowa Organizacja do Badań nad Cukrzycą (the International Diabetes Federation) szacuje, że zapadalność na cukrzycę, którą ocenia się dziś na 382 miliony, może wzrosnąć do 471 milionów w roku 2035. O skali tego problemu świadczy fakt, iż w Stanach Zjednoczonych otyłość jest już problemem już co trzeciego mieszkańca. Szacuje się, że w Polsce ok. 64% mężczyzn i 49% kobiet ma nadmierną masę ciała / wskaźnik BMI (body mass index) powyżej 25/. Ponadto problem ten dotyczy coraz młodszej populacji. W latach 70. poprzedniego wieku mniej niż 10% uczniów, podczas gdy obecnie już co piąte dziecko w wieku szkolnym boryka się z nadwagą lub otyłością.

Oprócz pierwotnych problemów związanych z uszkodzeniami procesów metabolicznych u ludzi z otyłością i cukrzycą pojawiają się również wiele wtórnych zaburzeń. Występuje silna zależność pomiędzy procesami patologicznymi o charakterze i podłożu metabolicznym (otyłość, cukrzyca) a pojawieniem się zaburzeń funkcji rozrodczych, takich jak zaburzenia cyklu menstruacyjnego i poronienia u kobiet, spadek poziomu testosteronu, zaburzenia procesów spermatogenezy u mężczyzn, hypogonadyzm, czy nawet niepłodność. Z uwagi na epidemię otyłości i obserwowany wzrost problemów z płodnością coraz częściej zwraca się uwagę na korelację między podwyższoną masą ciała a zaburzeniami funkcji rozrodczych. Choć stosunkowo niewiele jeszcze wiadomo na temat mechanizmów odpowiedzialnych za zaburzenia w integracji sygnałów pomiędzy systemem metabolicznym a układem rozrodczym zarówno na poziomie centralnym, jak i obwodowym w tych jednostkach chorobowych.

Procesy rozmnażania są uwarunkowane statusem metabolicznym organizmu i sterowane przez oś podwzgórze – przysadka mózgową – gonady (PPG). Nadrzędną funkcję w tej osi pełni podwzgórze, gdzie wydzielana jest gonadoliberyna - GnRH (ang. gonadotropin releasing hormone), stymulująca uwalnianie z przysadki mózgowej gonadotropin: hormonu luteinizującego (LH) i hormonu folikulotropowego (FSH) oraz hormonów płciowych z gonad (estrogenów, progesteronu, testosteronu).

Już w latach 70. XX w. odkryto, że pobudzenie neuronów wydzielających gonadoliberynę powoduje zapoczątkowanie dojrzewania płciowego. Za odkrycie roli hormonów produkowanych w podwzgórzu w regulacji procesów rozrodczych przyznana została **Nagroda Nobla w dziedzinie medycyny i fizjologii**. Przez następnie blisko 30 lat nie wiadomo było jakiego rodzaju sygnały pobudzają neurony GnRH do działania. Najnowsze badania z zakresu neuroendokrynologii zostały zrewolucjonizowane przez odkrycie w 2003 roku fundamentalnej roli peptydu kisspeptyny (kodowanej przez gen Kiss1) i jej receptora GPR54 w regulacji procesów rozmnażania. Wykazano, że to właśnie obecność peptydu, zwanego kisspeptynomo-liwia, „budzenie się” osi PPG i zapoczątkowanie procesów dojrzewania płciowego. Natomiast mutacje w obrębie genu dla kisspeptyny (Kiss1) i jej receptora (GPR54 lub Kiss1R) prowadzą do zaburzeń funkcji rozrodczych u ludzi i zwierząt (m.in. do rozwoju hypogonadyzmu – choroby charakteryzującej się niskim poziomem hormonów płciowych i gonadotropin). Ponadto wykazano, że para Kiss-1/GPR54 jest wrażliwa na zmiany statusu metabolicznego organizmu, choć informacje dotyczące dysregulacji kisspeptyny w otyłości i cukrzycy są bardzo ubogie. Zburzonemu statusowi metabolicznemu organizmu często towarzyszy hamowanie wydzielania gonadoliberyny (GnRH) i hormonu luteinizującego (LH), a co się z tym wiąże upośledzenie procesów steroidogenezy, przerwanie cykliczności procesów rozmnażania i upośledzenie zachowań seksualnych, a w skrajnych przypadkach niepłodność.

Najnowsze doniesienia naukowe wskazują na to, że kisspeptyna współdziała z dwoma innymi neuropeptydami - neurokininą B (NKB) oraz dynorfiną (Dyn), zwanymi KNDy (skrót pochodzi od pierwszych liter od nazw neuropeptydów: kisspeptyna, neurokinina B, dynorfina) w regulacji procesów rozrodczych. Neuropeptydy te zlokalizowane są w jądrze łukowatym podwzgórza, gdzie występują również peptydy regulujące procesy metaboliczne. Stąd integracja procesów metabolicznych i rozrodczych może odbywać się w tym regionie mózgu.

Projekt badawczy ma na celu poszukiwanie centralnych mechanizmów (na poziomie mózgu, a ściślej podwzgórza) odpowiedzialnych za zaburzenia w funkcjonowaniu układu rozrodczego w szczurzym modelu otyłości wywołanej dietą wysokotłuszczową (DIO) i cukrzycy typu 2 (DM2). Neurony KNDy wspólnie z innymi neuronami tworzą sieci neuronalne kontrolujące procesy rozmnażania. Jednakże w przypadku otyłości i cukrzycy typu 2 te sieci mogą być uszkodzone, co w rezultacie skutkuje problemami w funkcjonowaniu zarówno metabolizmu, jak i procesów rozmnażania. **W projekcie tym testuje się hipotezę zakładającą, że neuron KNDy i wydzielane przez niego neuropeptydy pełnią kluczowe role w centralnej regulacji (na poziomie mózgu) funkcji metabolicznych i rozrodczych, a działanie ulega deregulacji u szczurów z dietą wysokotłuszczową i cukrzycą typu 2.**

Autorzy projektu zamierzają przeprowadzić badania immunocytochemiczne (na poziomie białka), hybrydyzacji in situ i PCR (na poziomie mRNA) w celu określenia zmian w ekspresji w obrębie neuronów KNDy oraz badania profilu hormonalnego i metabolicznego w stanach otyłości i cukrzycy typu 2. Ponadto przeprowadzone zostaną operacje usunięcia jajników i podania estrogenów i progesteronu zmierzające do ujawnienia deficytów w regulacji działania estrogenów w obrębie neuronów KNDy u szczurów z DIO i DM2 samic. Planowane są również badania farmakologiczne z użyciem agonistów dla neurokininy B (NKB) i innych tachykinin: NKA i substancji P (SP) w celu zbadania ich działania na wydzielanie gonadotropin. Badania te mogą mieć duże znaczenie w poszukiwaniu mechanizmów dysregulacji funkcji rozrodczych.

Ze względu na obserwowany wzrost problemów zdrowotnych związanych z nadwagą i otyłością u kobiet w wieku reprodukcyjnym, pojawiających się u ok. 50% z nich, zrozumienie mechanizmów integrujących procesy metaboliczne i rozrodcze na poziomie podwzgórza i ich dysfunkcji w jednostkach chorobowych takich jak otyłość i cukrzyca jest niezwykle ważne. **Proponowane badania mają charakter podstawowy, jednak są ważne dla zrozumienia płodności u samic. Zatem, oprócz wartości poznawczej, co jest głównym celem projektu, uzyskane wyniki mogą mieć znaczenie w praktyce medycznej i**

weterynaryjnej.