

Celem projektu jest poszukiwanie zmian w w trobie i jelicie, które przyczyniaj si do predyspozycji noworodków z wewn trzmacicznym zahamowaniem wzrostu (IUGR), do otyło ci i cukrzycy typu 2 w yciu dorosłym. W projekcie realizowane b d zadania, wynikaj ce z przeprowadzonych bada pilota owych z których wynika, e u noworodków istniej dot d nieopisane zmiany, które wpływaj na te predyspozycje.

Projekt b dzie badaniem modelowym prowadzonym na prosi tach ze wzgl du ma liczne podobie stwa w anatomii (szczególnie przewodu pokarmowego) mo liwo ciach wchłaniania i trawienia składników pokarmowych, które wynikaj mi dzy innymi z faktu, e zarówno człowiek jaki winia jest wszystko erc . Podobny jest również rozmiar ciała i tak e tempo metabolizmu. Równie frekwencja urodze noworodków z zespołem IUGR jest zbli ona i wynosi 6-8 %. Ze wzgl du na liczne podobie stwa winia staje si optymalnym modelem do bada zespołu IUGR w kontek cie patologii w obr bie przewodu pokarmowego, a uzyskane w czasie bada wyniki mog mie wysok warto predykcyjn w przeło eniu na noworodki ludzkie.

Projekt zakłada cało ciowe podej cie do wskazania ró ni w okresie noworodkowym, których konsekwencje objawiaj si predyspozycj do otyło ci i cukrzycy typu 2. Dot d mimo wycinkowych doniesie w tym temacie mechanizm tej zale no ci jest wci niedostatecznie poznany.

W pierwszej cz ci projektu zostanie okre lona mo liwo odpowiedzi tkanki w troby na działanie insuliny (okre lona zostanie insulinowra liwo tkanek) na podstawie klasycznych markerów tj. zbadany zostanie poziom ekspresji receptora dla insuliny (IRS) oraz transportera glukozy specyficznego dla jelita i w troby-GLUT2 oraz wewn trzkomórkowych przekaników sygnału z tych receptorów- kinazy serynowo-treoninowej Akt.

Pierwsza wykazan zmian jest wzrost stosunku komórek Kupffera (makrofagów w trobowych) do hepatocytów (podstawowych komórek strukturalnych buduj cych w trob ). To nasun ło hipotez , e w w trobie noworodków IUGR mo e dochodzi do przewlekłego stanu zapalnego, poprzez cytokiny prozapalne, które s wydzielane w du ych ilo ciach przez komórki Kupffera. To z kolei mo e przyczynia si mo e bezpo rednio do wzrostu oporno ci na działanie insuliny w w trobie i by bezpo redni przyczyn rozwoju cukrzycy typu 2. Dla sprawdzenia tej hipotezy zostanie zbadany poziom trzech wybranych cytokin prozapalnych wydzielanych przez komórki Kupffera tj. TNF-alfa, IL-6 i IL-1B

W w trobie w wyniku bada wst pnych odkryto również dwukrotnie wy sz ekspresj białka FTO w w trobie noworodków IUGR w porównaniu do prosi t o normalnej masie urodzeniowej. Jest to szczególnie ciekawe ze wzgl du na to, e pewnie warianty genu FTO powi zano jako jeden z najsilniej predysponuj cych czynników predysponuj cych do otyło ci, ale rola białka FTO (produktu genu FTO) jest wci słabo poznana. Ostatnie odkrycia wykazały jednak, e wzrost poziomu białka FTO mo e wpływa na białka z uczestnic ce w procesie powstawania insulinooporno ci tj. na hormon-leptyn i receptor leptyny (LepRb) oraz na szlak zwi zane z przekazywaniem sygnału przez ten hormon- STAT3. Dlatego u noworodków IUGR zostanie sprawdzona hipoteza czy wykazany znaczny wzrost poziomu białka FTO b dzie wpływał na szlak leptyna-receptor leptyny-STAT3.

Kolejnym w tkiem zainicjowanym przez wyniki wst pne jest okre lenie stopnia zmian jakie zachodz na poziomie metabolizmu glukozy w podstawowym szlaku jej przemiany jakim jest glikoliza, gdy wykazano wyra ne obni enie poziomu jednego z enzymów tego szlaku w błonie luzowej jelita cienkiego prosi t IUGR. Jako, e glikoliza jest szlakiem, którego reakcje przebiegaj ła cuchowo, wnioskuje si e cały ten szlak u noworodków IUGR jest upo ledzony. Dla weryfikacji tego wyniku zostanie oznaczony poziom tego enzymu (heksokinazy 1) na wi kszej liczbie zwierz t przy u yciu innych technik molekularnych. Ponadto, oznaczony zostanie poziom ekspresji enzymu ze szlaku glukoneogenezy-PEPCK. Projekt obejmuje również badania maj ce na celu okre lenie cało ciowych zmian, mog cych przyczynia si do predyspozycji rozwoju otyło ci i cukrzycy typu 2. W tym celu zostan zastosowane nowoczesne techniki spektrometrii mas, które pozwol okre lenie pełnego profilu białkowego. Taka analiza pozwoli odpowiedzie na pytanie, jakie i jakiego stopnia zmiany zachodz w w trobie i jelicie u noworodków IUGR i które z tych zmian mog by przyczyn predyspozycji do otyło ci i cukrzycy typu 2

Podejmowany temat badawczy ma wa ne znaczenie ekonomiczne, społeczne jak wpływa b dzie na rozwój nauki ze wzgl du na to, e zespół wewn trzmacicznego zahamowania wzrostu dotyka 6-8% noworodków ludzkich, ale tak e innych zwierz t w tym gospodarskich w tym trzody chlewnej. IUGR jest istotnym problem w produkcji hodowlanej, gdy wi e si ona z wysok miertelno ci w pierwszym okresie ycia, wysoka podatno na choroby w okresie noworodkowym oraz po odsadzeniu i gorsz jako mi sa tuczników. Badania na modelu wini s również jest cennym modelem poznawczym dla mechanizmów zwi zanych z IUGR u noworodków ludzkich. Jako, e otyło wraz z chorobami towarzyszymi wchodz cych w skład zespołu metabolicznego (syndromu X) zyskała miano epidemii XXI wieku, a mechanizm dot d nie jest wci niedostatecznie wyja niony, badania w kierunku poznania czynników predysponuj cych noworodki IUGR do ich rozwoju s niezbdne.