

Popularno-naukowe streszczenie projektu.

Celem projektu jest określenie roli białka Nampt w regulacji funkcji fizjologicznej przysadki mózgowej. Gruczoł ten wraz z podwzgórzem tworzy układ podwzgórzowo-przysadkowy, który reguluje funkcje fizjologiczną wielu kluczowych narządów obwodowych, między innymi kory nadnerczy. Regulacja ta zachodzi poprzez tak zwaną oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową, która prowadzi do precyzyjnej regulacji wydzielania hormonów nadnerczy.

Nampt, jest białkiem niezbędnym dla produkcji związków chemicznych pełniących istotną rolę w procesie oddychania komórkowego. Od kilkunastu lat wiadome jest, że jest on również wydzielany w charakterze hormonu poprzez tkankę tłuszczową. Wydzielony Nampt, poprzez naczynia układu krwionośnego, pobudza funkcje fizjologiczne wielu narządów.

Badania nad funkcją krążącego Nampt pokazały, że jest on konieczny do wzrostu i podziału komórek, dlatego jego stężenie we krwi jest wysokie podczas dorastania czy też ciąży. Jego wysokie stężenia są także opisane w procesach patologicznych takich jak progresja nowotworowa czy też stan zapalny. Z tego powodu Nampt oraz jego inhibitory (substancje hamujące jego aktywność) były badane jako potencjalny lek prowadzący do spowolnienia wzrostu nowotworu, a niektóre jego inhibitory są w fazie testów klinicznych.

Pomimo wielu doniesień dotyczących wpływu Nampt jako hormonu na szereg narządów docelowych, według dostępnej wiedzy brak jest informacji dotyczącej jego wpływu na aktywność osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej. Przeprowadzone badania wstępne wykazały, że Nampt jest nie tylko konieczny do prawidłowej produkcji hormonów nadnerczowych, ale również Nampt pobudza przysadkę mózgową do wydzielania hormonów, które następnie będą aktywowały nadnercza. Wyniki tych badań świadczą zatem o niewątpliwym wpływie Nampt na regulację osi HPA poprzez przysadkę mózgową.

Realizacja zaproponowanego projektu pozwoli określić mechanizm wcześniej zaobserwowanego zjawiska. W tym celu planuje się wykorzystać komercyjnie dostępne komórki przysadki AtT20. Komórki te produkują hormon kortykotropinę (ACTH), który uczestniczy w interakcji między przysadką a nadnerczami. Planuje się przeprowadzić doświadczenia mające na celu określenie w jaki sposób Nampt wpływa na regulacje funkcji tych komórek. W tym celu komórki inkubowane w obecności Nampt oraz komórki kontrolne zostaną poddane analizie dynamiki zmian ekspresji wszystkich genów, za pomocą mikromacierzy ekspresyjnych. Metoda mikromacierzy pozwoli określić, które geny są stymulowane w konsekwencji aktywacji przez Nampt. Dodatkowo planuje się sprawdzenie czy Nampt pobudza przysadkę w podobny sposób jak hormon CRH (hormon podwzgórza pobudzający przysadkę do wydzielania ACTH). W ostatnim cyklu doświadczeń planuje się zbadać interakcję przysadki oraz komórek nadnerczowych, podczas wspólnej inkubacji tych dwóch komponentów osi HPA.

Wyniki tego projektu nie tylko pozwolą na lepsze zrozumienie biologii osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, lecz również mogą przyczynić się do odkrycia nieznannej wcześniej interakcji pomiędzy tkanką tłuszczową a wspomnianą osią.