

## STRESZCZENIE POPULARNONAUKOWE

Wraz z postępowaniem cywilizacyjnym i wzrastającym komfortem życia coraz mniejszą uwagę zwracamy na zdrowy tryb życia. Niezbilansowana dieta i brak aktywności fizycznej stały się głównymi przyczynami ciężkich przewlekłych schorzeń, takich jak: miażdżyca, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, czy otyłość.

Jedną z konsekwencji metabolicznych rozwoju otyłości jest niealkoholowe stłuszczenie wątroby (NAFLD). Schorzenie to jest związane przede wszystkim ze zwiększonym odkładaniem się kropli tłuszczu w wątrobie. Zbyt duża ilość napływającego i magazynowanego tłuszczu oraz zwiększony stres oksydacyjny powodują powolne przejście NAFLD w niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH). NASH jest głównie związany z powstaniem przewlekłego stanu zapalnego w wątrobie. Stan zapalny może dotyczyć również przemian kwasów tłuszczowych do ich zapalnych pochodnych. Procesy te zachodzą pod wpływem specyficznych enzymów – lipo i cyklooksygenaz oraz na skutek bezpośredniej peroksydacji (utlenienia) związanej z podwyższonym stresem oksydacyjnym w komórkach wątroby. Odróżnienie poszczególnych stadiów stłuszczenia wątroby oraz obecności NASH jest trudne do oszacowania. „Złotym standardem” diagnostycznym w tych schorzeniach jest biopsja wątroby należąca do panelu badań inwazyjnych. W przypadku oceny początkowych stopni stłuszczenia biopsja nie jest wykonywana w standardzie leczenia. Istnieje zatem ogromna potrzeba znalezienia markera, który wzbogaciłby panel badań nieinwazyjnych i pomógł w lepszym szacowaniu rozwoju, czy regresji choroby.

Nasze dotychczasowe badania pokazały, że profil kwasów tłuszczowych oraz ich pochodnych jest cennym źródłem informacji na temat NAFLD. Szczególną uwagę przykuwają jednak prozapalne substancje pochodzące z przemian kwasu arachidonowego oraz linolowego. Substancje te są produkowane dzięki specyficznemu enzymowi – 5-lipoksygenazie, która, jak potwierdziliśmy w naszych pilotażowych badaniach, ma ogromne znaczenie już na samym początku choroby.

Celem naszego projektu jest wyselekcjonowanie markerów lipidowych (kwasów tłuszczowych oraz ich specyficznych pochodnych), które mogłyby pomóc ocenić stopień stłuszczenia wątroby. Do tej pory nie ma badań, które jednoznacznie stwierdzałyby przydatność wyżej wymienionych związków lipidowych w ocenie NAFLD/NASH. Najważniejsza wydaje się ocena korelacji między stężeniem kwasów tłuszczowych oraz ich pochodnych w osoczu, oraz stężeniem w wątrobie. Pozwoli to odpowiedzieć na pytanie, czy oznaczenia tych związków w krwi odzwierciedla stan metaboliczny w wątrobie, co jest możliwe do oszacowania tylko na modelu zwierzęcym.

Badania zostaną przeprowadzone na szczurach z rozwijającym się, modelowym NAFLD/NASH. Początkowo grupa badana i kontrolna będzie liczyła po 36 osobników. W okresie 48 tygodni, co 8 tygodni od szczurów będzie pobierana krew, tkanka tłuszczowa oraz wątroba (po 6 osobników z grupy badanej i kontrolnej). W tkankach zwierząt zostaną oznaczone stężenia kwasów tłuszczowych oraz ich pochodnych (LC-MS, GC-MS), jak również aktywność 5-lipoksygenazy (ELISA). W krwi szczurów zostaną również oznaczone następujące markery prozapalne: TNF- $\alpha$ , IL-6, HOMA-IR, TGF- $\beta$  oraz całkowita aktywność antyoksydacyjna