

Hormony kory nadnerczy pełnią istotną rolę w regulacji wielu procesów fizjologicznych. Uczestniczą między innymi w reakcji odpowiedzi na stres, silnie hamują odpowiedź immunologiczną oraz uczestniczą w regulacji metabolizmu. Ich stężenie jest precyzyjnie regulowane i jakiegokolwiek zaburzenie tej regulacji może prowadzić do poważnych konsekwencji zdrowotnych. Przewlekły niedobór hormonów nadnerczy prowadzi do rozwoju choroby Addisona, która charakteryzuje się między innymi utratą apetytu oraz spadkiem masy ciała. Z kolei nadmiar hormonów nadnerczy prowadzi do rozwoju zespołu Cushinga, którego jedną z konsekwencji jest rozwój otyłości. Badania ostatnich lat wykazały, że stężenie hormonów nadnerczy może być także regulowane poprzez szereg bioaktywnych peptydów które w przyszłości mogą stać się celem dla opracowania nowych leków czy terapii związanych z zaburzeniami prawidłowego funkcjonowania nadnerczy. Według naszych badań wstępnych zakładamy, że do takich peptydów można zaliczyć adropinę.

Adropina to niedawno opisany peptyd, cechujący się niezwykle wysoką homologią międzygatunkową. Peptyd ten ma istotny wpływ na regulację metabolizmu. Wykazano, że niedobór adropiny koreluje z nasileniem otyłości oraz rozwojem insulinooporności. Z kolei podanie adropiny myszom z indukowaną otyłością spowodowało poprawę metabolizmu lipidowo-węglowodanowy oraz doprowadziło do obniżenia insulinooporności. Dotychczas nie została zbadana rola adropiny w regulacji funkcji fizjologicznej nadnerczy. Realizacja zadań badawczych proponowanych w projekcie skupiać się będzie na określeniu wpływu adropiny na biosyntezę hormonów steroidowych nadnerczy szczura zarówno bezpośredniego w modelach *in vitro* (pierwotne hodowle komórek kory nadnerczy, świeżo izolowane komórki kory nadnerczy, fragmenty narządów) jak i pośredniego, poprzez aktywację osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej. Planuje się także określenie wewnątrzkomórkowego mechanizmu jaki jest aktywowany po związaniu się adropiny z jej receptorem. W tym celu zostanie przeprowadzone szereg doświadczeń z wykorzystaniem specyficznych farmakologicznych inhibitorów ścieżek sygnalizacyjnych istotnych dla prawidłowego funkcjonowania nadnerczy. Wykorzystana zostanie także możliwość wyciszenia ekspresji receptora adropiny, celem potwierdzenia specyficzności jej wiązania do receptora. Istotną częścią proponowanego projektu będzie określenie roli adropiny w regulacji procesów podziałowych komórek kory nadnerczy. Uzyskane wyniki tej części doświadczeń w przyszłości mogą przyczynić się do wskazania roli adropiny i jej receptora w patogenezie guzów nadnerczy. W projekcie planuje się wykorzystać szereg nowoczesnych metod biologii molekularnej, między innymi oznaczenie ekspresji całego transkryptomu (ok 30.000 genów) z wykorzystaniem techniki mikromacierzy ekspresyjnych.

Przedstawiony projekt dotyczy nowatorskiego zagadnienia, do tej pory nie poruszanego przez innych badaczy. Zaproponowane doświadczenia powinny dostarczyć informacji odnośnie roli adropiny w regulacji osi podwzgórzowo – przysadkowo – nadnerczowej, ze szczególnym uwzględnieniem jej wpływu na wzrost oraz regulację biosyntezy hormonów kory nadnercza.