

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Stan zapalny wywołany infekcją bakteryjną zaburza homeostazę organizmu, co prowadzi do zmian aktywności wydzielniczej gruczołów dokrewnych, w tym również przysadki mózgowej. W warunkach doświadczalnych, w celu wywołania ogólnoustrojowego stanu zapalnego bez zakażenia zwierzęcia aktywnym patogenem podaje się endotoksynę bakteryjną – lipopolisacharyd (LPS), która jest składnikiem zewnętrznej błony komórkowej bakterii Gram (-). Stwierdzono, że stan zapalny wywołany podaniem LPS zwiększa sekrecję hormonu wzrostu (GH) zarówno u owiec, jak i ludzi. Warto podkreślić homologię pomiędzy organizmem ludzkim i owczym w interakcjach pomiędzy układem immunologicznym i osią somatotropową oraz rolę owcy, jako zwierzęcia modelowego do badań nad tymi interakcjami, ponieważ najczęściej używane zwierzęta modelowe, jakimi są gryzonie nie wykazują takiego podobieństwa. Aktywacja układu immunologicznego prowadzi do syntezy mediatorów zapalnych tj., interleukiny (IL)-1 β , IL-6 i czynnika martwicy nowotworu α (TNF α). Sądzi się, że te wykazujące plejotropowe działanie mediatory, pełnią wiodącą rolę w komunikacji układów immunologicznego i neuroendokrynnego. Jedną z części układu endokrynnego, której działanie zmienia się pod wpływem stanu zapalnego jest oś somatotropowa, czyli oś GH \rightarrow insulino podobny czynnik wzrostu 1 (IGF1) \rightarrow tkanka docelowa, która odgrywa kluczową rolę w regulacji procesów metabolicznych w organizmach ssaków. Uważa się, że wymienione wcześniej mediatory stanu zapalnego, wpływają stymulująco na wydzielanie GH. Ciekawym zjawiskiem, jest fakt pominięcia przy tej stymulacji standardowego szlaku wpływającego na wydzielanie GH, który związany jest z aktywnością hormonów produkowanych przez podwzgórze tj. somatoliberyny i somatostatyny. Badania wykazały, że pomimo zwiększenia sekrecji GH podczas stanu zapalnego, następuje znaczne obniżenie poziomu przekazywania sygnału GH, co jest spowodowane zmniejszeniem poziomu ekspresji receptorów odpowiedzialnych za przetwarzanie tego sygnału. Podsumowując, pomimo zwiększenia stężenia GH, jego działanie jest hamowane przez spadek ilości jego receptorów, co wiąże się również ze spadkiem stężenia IGF1, który odgrywa rolę pośrednika w przekazywaniu sygnału GH we wspomnianej wcześniej osi GH \rightarrow IGF1 \rightarrow tkanka docelowa. Stan taki określany jest, jako oporność na działanie GH, w skrócie GHres, którego głównymi objawami na poziomie diagnostycznym są najczęściej: podwyższony poziom GH oraz obniżony poziom IGF-1. Udowodniono, że obniżony poziom przetwarzania sygnału GH w organizmie może powodować m.in. zaburzenia wzrostu, niekorzystne zmiany w składzie masy ciała, rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego, zmniejszenie gęstość kości oraz zaburzając procesy metaboliczne organizmu, prowadzić do otyłości.

Liczne badania wskazują, że stres immunologiczny jest bezpośrednio związany z indukcją stanu GHres. Wykazano, że główne mediatory stanu zapalnego, IL-1 β i TNF α zaburzają transdukcję sygnału osi somatotropowej poprzez zahamowanie ekspresji receptora GH (GHR), co może tłumaczyć wcześniejsze obserwacje związane ze zwiększeniem ekspresji GH. W przypadku IL-6 obserwowany był natomiast jego pośredni, hamujący wpływ na ekspresję GH.

Ostatnie badania wskazują również istotną rolę czynnika wzrostu fibroblastów (FGF21) w indukcji GHres. Jego poziom we krwi, tak jak w przypadku GH, również wzrasta po stymulacji układu odpornościowego. Ponadto badania wykazały, że podanie FGF21 hamuje działanie GH w tkance docelowej prowadząc również do powstania GHres. Jednocześnie stwierdzono hamujący wpływ FGF21 na odpowiedź immunologiczną organizmu, w tym również produkcję mediatorów zapalnych, co może sugerować jego istotną rolę w procesie powstawania GHres, jednak fakt ten nie został jeszcze dostatecznie zbadany. Wykazano również wiele powiązań pomiędzy FGF21 a SIRT1 (sirtuina 1), które wykazują obustronnie regulujący wpływ. Również w przypadku SIRT1 wykazano działanie podobne do obserwowanego w przypadku FGF21, jednak jest ono zróżnicowane ze względu na badaną tkankę. Na poziomie tkanek obwodowych (położonych poza ośrodkowym układem nerwowym) SIRT1 wykazuje działanie podobne do FGF21, natomiast na poziomie mózgu wykazano, że wpływa ona na pobudzenie aktywności osi somatotropowej, co wydaje się działaniem odwrotnym w stosunku do funkcji w tkankach obwodowych. Obecnie większość badań skupiona jest na GHres na poziomie tkanek i gruczołów obwodowych. W planowanym projekcie zakładane jest zbadanie występowania stanu GHres na poziomie ośrodkowego układu nerwowego, a dokładniej w podwzgórzach i przysadce mózgowej, w których stwierdzono obecność receptorów GH. Uzyskane wyniki mogą zostać potencjalnie wykorzystane zarówno w medycynie ludzkiej, jak i weterynaryjnej.