

Szybkie tempo codziennego życia (24/7) stanowi coraz większe wyzwanie dla możliwości adaptacyjnych naszego organizmu. Nieregularny rytm snu i czuwania (praca zmianowa), siedzący tryb w połączeniu z dużą dostępnością wysokokalorycznych pokarmów, doprowadziły do znacznego zachwiania równowagi pomiędzy energią pobieraną, a zużywaną przez organizm. Aktywność motoryczna, pobieranie pokarmu i ekspozycja na światło, były niegdyś ze sobą bardzo mocno zsynchronizowane. Obecnie ta synchronizacja jest bardzo nadwyreżona, a jej brak manifestuje zwiększona podatność organizmu na zaburzenia metaboliczne, które w konsekwencji mogą prowadzić do otyłości. Na świecie problem ten dotyka około 600 milionów ludzi. W Polsce zmagają się z nim 18% mężczyzn i 21% kobiet (dane z 2016 roku). Otyłość zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2, chorób sercowo-naczyniowych, hiperlipidemii, a także niektórych nowotworów. Pierwszym objawem chorego organizmu jest zaburzenie rytmiki okołodobowej jego procesów fizjologicznych i behawioru. Nasz wewnątrz zegar biologiczny, którego główny generator mieści się w jądrach nadskrzyżowaniowych podwzgórza (SCN, ang. *suprachiasmatic nuclei*) wymaga ciągłej synchronizacji do zmieniających się cyklicznie warunków środowiskowych. Głównymi synchronizatorami są światło i bodźce nieświatłne. Głównym odbiorcą bodźców nieświatlnych jest listek ciała kolankowatego bocznego wzgórza (IGL, ang. *intergeniculate leaflet*). Integruje on informacje nieświatłne z bodźcami świetlnymi i przesyła je do SCN. Sygnały pokarmowe, szczególnie ich regularność, to ważny nieświatlny synchronizator naszego zegara biologicznego. Peptydy z rodziny glukagonowej, takie jak: glukagonopodobny peptyd 1 i 2 oraz oksyntomodulina, dochodzą do grzbietowo-przyśrodkowej (DMH, ang. *dorsomedial hypothalamus*) części podwzgórza. Struktura ta anatomicznie i funkcjonalnie powiązana jest z elementami zegara biologicznego, a także układami monitorującymi dostępność pożywienia, ośrodkami regulującymi wagę ciała i zapotrzebowanie energetyczne organizmu.

Do tej pory nikt nie podjął się badań, wyjaśniających wpływ peptydów rodziny glukagonowej na aktywność struktur zegara biologicznego (IGL-SCN-DMH), tworzących swego rodzaju funkcjonalną oś. Dlatego, celem naszego projektu jest uzupełnienie tej luki. W ramach projektu planujemy również określić okołodobowy/okołoposiłkowy rytm ekspresji badanych peptydów. Wszystkie nasze eksperymenty zostaną przeprowadzone na dwóch grupach zwierząt: kontrolnej (ze zbilansowaną dietą) oraz grupie eksperymentalnej (z dietą wysokotłuszczową). Karmienie zwierząt dietą wysokotłuszczową (zawierającą 60% energii z tłuszczu) jest powszechnie stosowanym modelem otyłości indukowanej dietą.

Projekt to pionierska próba badań, łączących tematykę zegara biologicznego z kontrolą przyjmowania pokarmu. Poznanie tych dwu, pozornie oddalonych od siebie tematów, stanowiących podstawę fizjologii odżywiania, może pozwolić na zrozumienie przyczyn otyłości, także u dzieci. Nowatorski charakter przedstawionych do realizacji eksperymentów, polega na uzupełnieniu wiedzy dotyczącej elektrofizjologicznych efektów działania peptydów rodziny glukagonowej na ośrodki związane z zegarem biologicznym i synchronizacją pokarmową oraz przypuszczalnych dysfunkcji tego układu w konsekwencji spożywania diety wysokotłuszczowej. Nasze badania przyczynią się także do pełniejszego zrozumienia chronofarmakologii komercyjnie dostępnego leku będącego analogiem glukagonopodobnego peptydu 1, który został wprowadzony na rynek, jako lek na otyłość (Saxenda/liraglutide), a także pomogą we wskazaniu odpowiedniej pory doby na jego podawanie. A zatem oprócz wiedzy poznawczej badanego tematu, otrzymane wyniki mogą być dobrym „zaczynem” w uzupełnieniu metod terapeutycznych w walce z otyłością.