

## **Popularno- naukowe streszczenie projektu.**

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 urotensynę II.

Urotensyna II to najsilniejszy czynnik obkurczający naczynia krwionośne spotykany u ssaków, cechujący się niezwykle wysoką homologią międzygatunkową. Zwiększona ekspresja tego peptydu oraz jej podwyższone stężenie w osoczu spotykane jest w szeregu chorób układu sercowo- naczyniowego, w tym bardzo powszechnie występującej miażdżycy. Badania wykazały także, że urotensyna II może działać jako czynnik wzrostowy nowotworów o różnym pochodzeniu, w tym nowotworów nadnerczy. Ponadto wykazano wpływ urotensyny II na poziom kortykosteronu (jednego z hormonów kory nadnerczy) w hodowli pierwotnej komórek tego gruczołu. Dotychczas nie został zbadany wpływ kortykotropiny (ACTH) oraz innych sekretagógów nadnerczowych na ekspresję urotensyny II w nadnerczach, a także możliwość jej wydzielania przez ten gruczoł.

Realizacja zadań badawczych proponowanych w projekcie skupiać się będzie na określeniu mechanizmu wpływu kortykotropiny, angiotensyny II oraz jonów potasowych na ekspresję urotensyny II i jej wydzielanie przez komórki kory nadnerczy. Planuje się także określenie wewnątrzkomórkowego mechanizmu stymulacji ekspresji urotensyny II pod wpływem ACTH. 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 urotensyny II oraz zablokowanie jej receptora selektywnym inhibitorem, celem określenia roli urotensyny II w regulacji funkcji nadnerczy w wyniku jej auto- i/lub parakrynnego wydzielania. Istotną częścią proponowanego projektu będzie określenie roli urotensyny II w regulacji procesów podziałowych komórek kory nadnerczy. Uzyskane wyniki tej części doświadczeń w przyszłości mogą przyczynić się do wskazania roli urotensyny II 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 nieporuszanego przez innych badaczy. Zaproponowane doświadczenia powinny dostarczyć informacji odnośnie wpływu kortykotropiny oraz innych sekretagógów nadnerczowych na ekspresję i sekrecję urotensyny II oraz jej wpływ na wzrost komórek kory nadnerczy oraz regulację biosyntezy kortykosteroidów.