

C.1 POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Wkroczenie w XX wiek uznaje się za początek plagi chorób związanych ze zjawiskiem oporności na insulinę oraz patologicznej otyłości, które określa się pod wspólną nazwą syndromu metabolicznego (SM). SM i insulinoporność (IO) stanowią narastający problem nie tylko w medycynie ludzkiej ale i weterynaryjnej. SM coraz częściej dotyka bowiem koni (ang. *equine metabolic syndrome*, EMS), które przekarmiane są paszami wysokoenergetycznymi przy jednoczesnym ograniczeniu ich aktywności fizycznej. Do typowych objawów EMS, podobnie jak w przypadku ludzi, należą: otyłość z charakterystycznym gromadzeniem się tkanki tłuszczowej w nietypowych miejscach organizmu tj. u nasady ogona czy nad oczodołami, IO, hiperinsulinemia i przewlekły, ogólnoustrojowy odczyn zapalny. Niestety, obecnie brak jest skutecznych metod leczenia tej jednostki chorobowej, co niejednokrotnie prowadzi do eutanazji zwierząt z powodu wystąpienia ochwatu. Co ważne, mechanizm powstawania IO w tkankach obwodowych koni nie został jeszcze opisany, co skutecznie ogranicza rozwój efektywnych terapii i zrozumienie etiologii EMS na poziomie molekularnym. Nasz zespół badawczy posiada bogate doświadczenie z zakresu badania przebiegu EMS udokumentowane dorobkiem publikacyjnym - do tej pory opisaliśmy powstający w tkance tłuszczowej koni EMS stan zapalny oraz upośledzenie właściwości terapeutycznych izolowanych z nich komórek macierzystych pochodzenia tłuszczowego (ang. *adipose stem cells*, ASC).

W proponowanym projekcie, chcielibyśmy jako pierwsi na świecie skupić się na opisanu wpływu EMS na funkcjonalność, stłuszczenie i stan zapalny wątroby, jako że zjawiska te są charakterystyczne dla SM występującego u ludzi. W przypadku koni z EMS obserwuje się wzrost stężenia aminotransferazy asparaginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT) oraz gamma-glutamylotransferazy (GGT) we krwi. Co więcej komórki wątroby charakteryzuje IO, stan zapalny, apoptoza i zmniejszony poziom autofagii chaperonowej (CMA). W obrazie histologicznym wątroby obserwuje się jego infiltrację przez komórki układu immunologicznego oraz odkładanie nadmiernej ilości kropeł tłuszczu w hepatocytach. Niestety, dogłębny wpływ metabolizmu wątroby na rozwój EMS do tej pory nie został opisany. Przeprowadzone przez nas badania wstępne, jednoznacznie wskazują, że narząd ten może grać kluczową rolę w rozwoju EMS i IO. Nadmierne stłuszczenie wątroby, akumulacja nasyconych kwasów tłuszczowych i ich metabolitów może w dużej mierze powodować IO i hiperinsulinemię. Dlatego, zwiększenie funkcjonalności hepatocytów koni z EMS poprzez zwiększenie ich wrażliwości na insulinę oraz usprawnienie chaperonowej autofagii może okazać się skuteczną strategią terapeutyczną w przypadku leczenia tej jednostki chorobowej. Dlatego, w proponowanym projekcie planujemy po raz pierwszy dogłębnie przeanalizować przebieg IO na poziomie molekularnym i oszacować potencjał terapeutyczny inhibitorów fosfataz LMPTP (niskocząsteczkowa białkowa fosfataza tyrozynowa, ang. *low-molecular-weight protein tyrosine phosphatase*) oraz PTP1B (białkowa fosfataza tyrozynowa 1B, ang. *protein tyrosine phosphatase 1B*), których nadmierna aktywność w wątrobie związana jest z rozwojem IO. Zbadanie ekspresji białek szlaku insulinowego może przyczynić się do opracowania innowacyjnych strategii terapeutycznych, skierowanych na wzmocnienie lub obniżenie aktywności konkretnych białek w celu uwrażliwienia organizmu na insulinę. Kilkuetapowy projekt, którego realizacji chcemy się podjąć, dostarczy nie tylko wiedzy poznawczej – mechanizmu powstawania IO na poziomie molekularnym u koni z EMS, ale także aplikacyjnej - jego końcowa faza wyłoni związek o największym potencjale terapeutycznym w zwiększaniu wrażliwości tkanek na insulinę. Pierwszy etap badań stanowi diagnostyka koni i wykonanie biopsji wątroby. Szczególna uwaga poświęcona zostanie patofizjologicznym zmianom w jej obrębie - głównie akumulacji lipidów i komórek układu odpornościowego. Następną fazą badań ma na celu wyłonić inhibitor o największym potencjale terapeutycznym, prowadzącym nie tylko do zmniejszenia IO, ale też procesu zapalnego, przy jednoczesnym zwiększeniu poziomu autofagii chaperonowej. Ten etap projektu zostanie przeprowadzony z wykorzystaniem końskich hepatocytów oraz linii komórkowej HepG2 hodowanych w obecności inhibitorów PTP1B (MSI-1436, Trodusquemine) oraz LMPTP („związku 23- (N,N-dietyl-4-(4-((3-(piperydyn-1-yl)propyl)amino)chinolin-2-yl)benzamid). Następnie, wybrany związek podany zostanie osobnikom cierpiącym na EMS w celu oceny jego użyteczności terapeutycznej.

Powołanie interdyscyplinarnego zespołu złożonego z wyspecjalizowanych grup badawczych: biologów molekularnych, lekarzy weterynarii, chemików, immunologów i histologów pozwoli na głęboką i profesjonalną realizację zaproponowanego przez nas projektu badawczego. Otrzymane wyniki dostarczą kluczowych informacji z zakresu weterynaryjnej endokrynologii i etiologii EMS na poziomie molekularnym, ale także mogą przyczynić się do opracowania w przyszłości skutecznej, innowacyjnej metody leczenia tej choroby u ludzi.