

## **Uzasadnienie podjęcia tematyki badawczej.**

Biorąc pod uwagę rosnącą częstość występowania, otyłość i związane z nią powikłania (takie jak cukrzyca typu 2, nadciśnienie i hiperlipidemia) stanowią poważny problem medyczny i społeczno-ekonomiczny. Leczenie otyłości i jej powikłań metabolicznych jest trudne, ponieważ dostępność skutecznych nieinwazyjnych terapii jest ograniczona. Dlatego istnieje potrzeba opracowania nowych strategii terapeutycznych.

W ocenie ryzyka zdrowotnego osoby otyłej, ważna jest nie tylko ilość tkanki tłuszczowej, ale również jej lokalizacja. U osób dorosłych rozkład tkanki tłuszczowej u mężczyzn i kobiet różni się w istotny sposób a regulowany jest przez hormony płciowe, zwłaszcza przez estrogeny. Estrogeny regulują nie tylko wzrost komórek tłuszczowych, ale także kontrolują w nich metabolizm lipidów, glukozy i aktywność procesów zapalnych. Niedobór estrogenów u kobiet w okresie menopauzy powoduje niekorzystne zmiany w składzie ciała i zwiększa ryzyko powikłań metabolicznych. Zmianom tym można częściowo zapobiec stosując hormonalną terapię zastępczą. Dlatego zrozumienie roli estrogenów w regulacji funkcji tkanki tłuszczowej może dostarczyć nowych metod terapeutycznych przydatnych w leczeniu otyłości i związanych z nią schorzeń. Jednak zanim białka zaangażowane w syntezę i ich działanie estrogenów staną się celami terapii, ich rola w rozwoju otyłości u ludzi powinna być jasno zdefiniowana. Do tej pory rola estrogenów w rozwoju otyłości była badana przeważnie w hodowlach komórkowych i na modelach zwierzęcych.

## **Opis planowanych badań**

Głównym celem tego projektu jest zmierzenie stężenia estrogenów i ich prekursorów w tkankach tłuszczowych u osób otyłych przed i po utracie wagi oraz u osób o prawidłowej masie ciała metodą chromatografii cieczowej ze spektrometrem masowym (ang. liquid chromatography-tandem mass spectrometry – LC-MS/MS). Następnie, stosując reakcję łańcuchowej polimerazy czasu rzeczywistego (real-time-PCR), zmierzmy w tych samych tkankach, ekspresję genów kodujących enzymy zaangażowane w lokalną syntezę estrogenów i geny kodujące receptory estrogenowe. W ten sposób chcemy poznać mechanizmy odpowiedzialne za związane z otyłością zmiany w działaniu estrogenów w tkance tłuszczowej. Ponieważ ważną rolę w regulowaniu ekspresji genów w tkance tłuszczowej odgrywają modyfikacje epigenetyczne, planujemy również zbadać, czy dwa mechanizmy epigenetyczne (metylacja wysp CpG w regionach regulatorowych i interferencja microRNA (miRNA)) mogą być odpowiedzialne za obserwowane różnice w ekspresji genów związanych z syntezą i działaniem estrogenów.

## **Powody wyboru tematyki badawczej**

Zrozumienie, jaki wpływ mają hormony płciowe, enzymy biorące udział w ich syntezie i ich receptory na wzrost komórek tłuszczowych i metabolizm tkanki tłuszczowej może pomóc w opracowaniu nowych strategii terapeutycznych przydatnych w leczeniu otyłości i jej powikłań. Odkrycie, że mechanizmy epigenetyczne są zaangażowane w regulację genów związanych z syntezą i działaniem estrogenów w tkance tłuszczowej, pomoże ocenić, czy strategie terapeutyczne ukierunkowane na estrogeny oparte na interferencji miRNA lub modyfikacji profilu metylacji tych genów będą skuteczne w leczeniu otyłości.