

Rola i potencjał terapeutyczny białka wiążącego hormony płciowe (SHBG) w przebiegu insulinooporności, zapalenia, lipotoksyczności w komórkach progenitorowych tkanki tłuszczowej oraz w adipocytach u klaczy z zespołem metabolicznym (EMS).

W ostatnich latach gwałtownie wrasta zachorowalność na zespół metaboliczny wśród koni (z ang. *equine metabolic syndrome*, EMS), co spowodowane jest stosowaniem wysokoenergetycznej diety w połączeniu z ograniczoną aktywnością ruchową. Konie chorujące na EMS charakteryzują się otyłością, nadmierną kumulacją tkanki tłuszczowej w charakterystycznych miejscach na ciele np. u nasady ogona czy w okolicy oczu oraz insulinoopornością. Należy jednak podkreślić, że otyłość nie jest warunkiem koniecznym do klinicznego rozpoznania EMS co czyni tę chorobę jeszcze trudniejszą do rozpoznania. Co więcej, do niedawna sądzono, że EMS dotyczy wyłącznie koni ras prymitywnych czy kucy, jednak najnowsze badania wykazały, że na chorobę tę mogą zapadać również konie sportowe co istotnie zagraża ich dalszej karierze sportowej. Obecnie poza zaleceniami redukcji kalorycznych w połączeniu ze wzmożoną aktywnością ruchową nie istnieją skuteczne metody leczenia EMS. Dlatego opracowanie farmakologicznej metody leczenia EMS wydaje się być bezwzględnie konieczne.

Mając na uwadze nasze wcześniejsze intensywne badania związane z EMS oraz dane innych Autorów, uważamy, że skuteczna terapia farmakologiczna w przebiegu EMS powinna być naceLOWANA na metaboliczną przebudowę tkanki tłuszczowej oraz nowo odkrytych subpopulacji rezydujących w niej komórek progenitorowych (ASCs.) Niedawno, wykazano, że tkance tłuszczowej występują subpopulacje ASC różniące się profilem metabolicznym, o fenotypie CD34^{high}, CD34^{low} i CD34⁻ oraz komórki regulujące adipogenezę zwane Aregs, które mogą w olbrzymiej mierze regulować odczyn zapalny tkanki tłuszczowej, jej insulinooporność oraz lipotoksyczność. Co ciekawe, ostatnie badania wykazały, że samice są bardziej predysponowane do rozwoju zespołu metabolicznego niż samce, ze względu na uwarunkowania endokrynologiczne. Nasze wstępne dane potwierdzają to zjawisko, co więcej po raz pierwszy odkryliśmy, że klacze z EMS charakteryzuje istotnie obniżony poziom białka wiążącego hormony płciowe (SHBG) w krwiobiegu, wątrobie ale również w tkance tłuszczowej. SHBG to białko syntezowane głównie w wątrobie odpowiedzialne za transport hormonów płciowych. Co ważne, nasz zespół, po raz pierwszy wykazał jego obecność również w tkance tłuszczowej i ASC, jednak wciąż nie znamy dokładnego molekularnego mechanizmu działania SHBG w tych komórkach. Ostatnie badania wskazują, iż systemowy poziom SHBG jest ściśle skoreLOWANY z rozwojem zespołu metabolicznego, otyłością oraz cukrzycą typu II u ludzi a zwiększenie jego ilości łagodzi insulinooporność. Nasze badania wykazały jego związek również z rozwojem EMS.

Dlatego też, w ramach proponowanego projektu, uważamy, że systemowe podanie SHBG u klaczy cierpiących na EMS będzie odwracać negatywne zmiany metaboliczne w tkance tłuszczowej w tym odczyn zapalny, oporność na insulinę oraz lipotoksyczność. Podejrzewamy, że SHBG w wyniku jego systemowej aplikacji może modulować metabolizm adipocytów oraz ASCs i ich subpopulacji jak również aktywować rezydujące w tkance tłuszczowej limfocyty T regulatorowe (TREGs) a przez to podwyższać zdolności przeciwzapalne tkanki tłuszczowej oraz podwyższać jej wrażliwość na insulinę co w konsekwencji przyczyni się do leczenia EMS. Dodatkowo, sądzimy, że modulacja procesu adipogenezy ze szczególnym uwzględnieniem regulacji metabolizmu zróżnicowanych adipocytów, ich subpopulacji może odbywać się na drodze wyciszenia aktywności długich niekodujących cząsteczek RNA - ASMER 1 i 2. Dodatkowo planujemy zbadać polimorfizm i metylację genu SHBG, które mogą być istotnie zaangażowane w patofizjologię EMS. Obecnie, poza modelem badawczym z użyciem gryzoni, które wykazują ekspresję SHBG tylko w wątrobie nie istnieje inny model badawczy zbliżony do ludzkiego. Konie podobnie do ludzi charakteryzuje ekspresja SHBG nie tylko w wątrobie ale również w tkance tłuszczowej co czyni proponowany przez nas model koński unikatowym w skali światowej.

Leczenie farmakologiczne klaczy cierpiących na zespół metaboliczny z zastosowaniem SHBG może stać się skuteczną strategią leczenia EMS, dając nadzieję na powrót do zdrowia tysiącom koni cierpiących na świecie.