

Receptor androgenowy (AR) zlokalizowany jest w wielu tkankach – m. in. w mięśniach i kościach, gonadach, fibroblastach skóry, tętnicach, sercu oraz tkance tłuszczowej. Testosteron i dihydrotestosteron (DHT) to dwa główne hormony androgenowe działające za pośrednictwem receptora androgenowego. które odpowiedzialne są za rozwój drugorzędowych cech płciowych u samców, stymulują procesy gametogenezy oraz regulują zachowania seksualne. W ostatnich latach włożono wiele wysiłku w opracowanie selektywnych modulatorów receptora androgenowego (ang. *selective androgen receptor modulator*, SARM) - związków stanowiących alternatywę do hormonalnej terapii zastępczej wykorzystującej pochodne testosteronu. Obecnie zsyntetyzowano kilkaset substancji typu SARM, których zadaniem jest wybiórcza aktywacja receptora androgenowego w tkankach. Umożliwia to promowanie korzystnych funkcji anabolicznych typowych dla androgenów, jednocześnie ograniczając ich niekorzystne działanie np. w gruczole krokowym. Powszechnie wiadomo, że androgeny zaangażowane są w regulację metabolizmu węglowodanowo-lipidowego. Nasilają procesy lipolityczne, hamują lipogenezę, uwrażliwiają m.in. tkankę mięśniową na insulinę poprawiając wykorzystanie glukozy w organizmie. Niedobór androgenów u mężczyzn skutkuje niekorzystnym fenotypem metabolicznym – otyłością, insulinoopornością, cukrzycą typu drugiego i zwiększonym ryzykiem chorób układu krążenia. Przyczyną niedostatecznej produkcji androgenów mogą być hipogonadyzm (pierwotny i wtórny), jak również kacheksja - stan wyniszczenia towarzyszący wielu chorobom m.in. nowotworom. Otyłość rozwija się na skutek niedoboru androgenów, ale również jako przyczyna. . Otyłość skutkuje również niedotlenieniem tkanek, które negatywnie wpływa na funkcjonowanie komórek tłuszczowych i okolicznych tkanek- może powodować stan zapalny a także prowadzić do martwicy. Tłuszcz osierdziowy, który w warunkach fizjologicznych jest niezbędny do prawidłowego funkcjonowania serca, w przypadku otyłości może przerastać narząd i upośledzać jego funkcje skurczowe, a także być przyczyną rozwoju stanu zapalnego i niedotlenienia. Wpływa to negatywnie na komórki serca, skutkując patologiczną przebudową tkanki. Związek między otyłością i androgenami został wyjaśniony, jednak zależność między molekularnymi mechanizmami niedotlenienia, rolą receptora androgenowego oraz metabolizmem jest słabo poznana i wymaga dalszych badań.

W ramach naszych badań postawiliśmy następujące hipotezy: enobosarm: *i)* wpływa na cechy fizjologiczne linii komórkowej C2C12 wykazując efekt antykataboliczny i zwiększając wychwyt glukozy; *ii)* wpływa na pierwotne fibroblasty serca działając antykatabolicznie, a także zwiększając proliferację *iii)* wpływa na metabolizm komórek tłuszczowych - izolowanych preadipocytów szczura i linii komórkowej 3T3-L1; *iv)* zwiększa beztłuszczową masę ciała, stymulując utratę tłuszczu i poprawiając parametry metabolizmu węglowodanowego i lipidowego u otyłych szczurów. Głównym celem projektu jest zbadanie modulacji receptora androgenowego przy użyciu wybranego SARMu - enobosarmu w kontekście metabolizmu węglowodanów i lipidów. Cel ten zostanie zrealizowany poprzez zbadania wpływu SARM na: (1) metabolizm i różnicowanie linii komórkowej mioblastów C2C12, (2) metabolizm i proliferację pierwotnych fibroblastów serca, (3) metabolizm i różnicowanie linii komórkowej 3T3-L1 oraz izolowanych preadipocytów szczura, (4) metabolizm i profil hormonalny szczurów o prawidłowej masie ciała oraz z indukowaną otyłością i poddanych wymuszonej aktywności fizycznej - bieganiu na bieżni. Do doświadczeń wybrano enobosarm ponieważ przeszedł badania przedkliniczne, w których został uznany za bezpieczny, a w badaniach klinicznych pacjenci nie zgłaszali groźnych skutków ubocznych. Dodatkowo w wielu badaniach wykazano, że aktywność fizyczna jest istotnym elementem w leczeniu otyłości. Zwiększa wydatek energetyczny, poprawia insulinooporność tkanek, a także poprawia ukrwienie, a co za tym idzie dotlenienie narządów, stąd też w doświadczeniu zaplanowano wysiłek fizyczny. Przedstawiony problem badawczy jest wieloaspektowy, pozwoli na kompleksową ocenę działania enobosarmu, dostarczając wiedzy na temat jego funkcji w tkankach. Dodatkowo dzięki analizie metabolizmu komórek w stanie niedotlenienia poszerzymy wiedzę na temat funkcji receptora androgenowego. Niewątpliwie, istotną wartością projektu jest opisanie działania związku, który mimo iż nie jest dopuszczony do obrotu jako środek leczniczy, jest znany i wykorzystywany nielegalnie w sporcie w celu stymulowania przemian anabolicznych (wzrost masy mięśniowej).Poznanie działania enobosarmu ma zatem na celu nie tylko aspekt bezpieczeństwa wprowadzenia nowych terapii leczniczych, ale również może obejmować działania prewencyjne i edukacyjne w zakresie stosowania środków dopingujących.