

Streszczenie popularnonaukowe

Udział peptydu MOTS-c w regulacji funkcji fizjologicznej kory nadnerczy

MOTS-c to nowo odkryty bioaktywny peptyd zbudowany z 16 aminokwasów. Jest on wydzielany do krwiobiegu, w związku z czym pełni on rolę hormonu. Dotychczas udowodniono, iż MOTS-c reguluje istotne procesy fizjologiczne. Między innymi wpływa on na insulinowrażliwość oraz na równowagę energetyczną organizmu. Wykazano, że podawanie MOTS-c hamuje rozwój otyłości u myszy. Co ciekawe, gen kodujący MOTS-c, w przeciwieństwie do innych genów, nie znajduje się w obrębie DNA jądra komórkowego a pochodzi z sekwencji DNA mitochondrialnego. Główną funkcją mitochondrium jest produkcja energii wewnątrzkomórkowej. Mitochondria występują także obficie w obrębie kory nadnerczy, gdzie uczestniczą w procesie biosyntezy aldosteronu oraz kortyzolu – głównych hormonów kory nadnerczy. Hormony te pełnią istotną rolę w regulacji szeregu procesów fizjologicznych. Między innymi są silnym inhibitorem odpowiedzi immunologicznej, uczestniczą w odpowiedzi na stres, pełnią istotną rolę w regulacji ciśnienia krwi oraz działają przeciwstawnie do insuliny, przez co uczestniczą w regulacji metabolizmu. Fizjologiczne stężenie hormonów nadnerczy jest precyzyjnie regulowane a jakiegokolwiek zaburzenie tej regulacji prowadzi do poważnych konsekwencji zdrowotnych. Nadmiar hormonów nadnerczy prowadzi do rozwoju zespołu Cushinga, który manifestuje się także rozwojem otyłości. Z kolei niedobór hormonów nadnerczy prowadzi do rozwoju choroby Addisona, która charakteryzuje się między innymi utratą apetytu oraz spadkiem masy ciała. 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. Nasze badania wstępne pozwalają przypuszczać, że do takiej grupy peptydów możemy zaliczyć MOTS-c. Przedstawiony projekt dotyczy zagadnień dotychczas nieporuszanych przez innych naukowców. Realizacja zadań badawczych proponowanych w projekcie skupiać się będzie na określeniu wpływu MOTS-c na biosyntezę hormonów steroidowych nadnerczy z wykorzystaniem modeli in vitro (pierwotne hodowle komórek kory nadnerczy, świeżo izolowane komórki kory nadnerczy, fragmenty narządów) jak i poprzez aktywację osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej. Planuje się także określenie wewnątrzkomórkowego mechanizmu jaki jest aktywowany przez MOTS-c. W tym celu zostanie przeprowadzone szereg doświadczeń z wykorzystaniem specyficznych farmakologicznych inhibitorów ścieżek sygnalizacyjnych istotnych dla prawidłowego funkcjonowania nadnerczy. Planuje się także przeprowadzenie analizy wpływu MOTS-c na proliferację prawidłowych komórek nadnerczy oraz pochodzenia nowotworowego. Wartość kliniczna otrzymanych wyników zostanie zweryfikowana poprzez określenie ekspresji MOTS-c w prawidłowych oraz wysoce agresywnych rakach nadnerczy człowieka wraz z odniesieniem do zebranych danych klinicznych. W projekcie planuje się wykorzystanie szeregu nowoczesnych metod biologii molekularnej, między innym oznaczenie ekspresji całego transkryptomu (ok 30.000 genów) z wykorzystaniem techniki mirkomacierzy ekspresyjnych oraz metody transkryptomicznej visium umożliwiającej lokalizację poszczególnych transkryptów na skrawkach histologicznych.