

Częstość występowania otyłych osób na całym świecie dramatycznie rośnie. W 1997 r. w Genewie Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) stwierdziła, że otyłość jest najczęstszym zaburzeniem metabolicznym i uznała ją za globalną epidemię, będącą przyczyną rozwoju wielu chorób, w tym cukrzycy typu 2 (T2DM) (1). Dane Światowej Organizacji Zdrowia pokazują, że liczba osób chorych na cukrzycę wzrosła ze 108 milionów w 1980 roku do 422 milionów w 2014 roku (strona internetowa WHO). Problem ten dotyczy także Polski. Statystyki wykazały, że w 2014 roku nadwaga dotyczyła ponad 62% mężczyzn i prawie 46% kobiet (2). Otyłość niesie za sobą wiele następstw zdrowotnych, do których zaliczyć możemy: cukrzycę typu 2, insulinooporność, choroby sercowo-naczyniowe, niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia snu, w tym obturacyjny bezdech senny. W świetle rosnącej liczby powikłań związanych z tym zjawiskiem zrozumienie mechanizmów homeostatycznych regulujących pobieranie pokarmu, a także masy ciała i metabolizmu tkanek obwodowych jest bardzo ważnym zagadnieniem w badaniach naukowców z całego świata. W ostatnich latach pojawia się coraz więcej doniesień o nowo odkrytych peptydach, które mogą być zaangażowane w regulację homeostazy energetycznej na poziomie zarówno ośrodkowego układu nerwowego, jak i wielu tkanek obwodowych. Należą do nich naturalni agonści i antagonści receptora GHSR-1a, do których zaliczamy: grelinę, obestatynę oraz LEAP2 (ang. *Liver-Expressed Antimicrobial Peptide 2*). Wcześniejsze badania nad rolą receptora GHSR wykazały, że może on być zaangażowany w procesy patogenezy otyłości, oporności na insulinę, rozwoju T2DM. Ponadto modulacja tego receptora może opóźniać, lub zapobiegać zmianom patologicznym w tym schorzeniu. Dlatego też zasadnym wydaje się być poszerzenie wiedzy na temat antagonistów i agonistów tego receptora, co w przyszłości przełoży się może na określenie nowych celów terapeutycznych w T2DM i/lub opracowanie nowych terapii dla tego schorzenia. Ze względu na fakt, że rola greliny i obestatyny jest stosunkowo dobrze opisana w literaturze w naszych badaniach zdecydowaliśmy się skupić nad rolą LEAP2.

Celem projektu jest zdobycie wiedzy o potencjalnym wpływie antagonisty GHSR-1a – LEAP2 na regulację metabolizmu węglowodanów/lipidów oraz profilu hormonalnego w T2DM. Projekt obejmuje również badania nad wpływem tego peptydu na metabolizm wysp trzustkowych i komórek tłuszczowych *in vitro*.

Projekt podzielony jest na dwa panele: *in vivo* i *in vitro*: Panel *in vitro* zakłada przeprowadzenie doświadczeń z wykorzystaniem izolowanych komórek zwierzęcych i/lub linii komórkowych zaangażowanych w regulację metabolizmu glukozy (adipocyty, komórki wysp trzustkowych). Druga część eksperymentów (*in vivo*) zostanie przeprowadzona na mysim modelu cukrzycy typu 2. Przy użyciu modelu zwierzęcego zostanie zbadany wpływ interakcji między agonistą i antagonistami receptora GHSR-1a na metabolizm i profil hormonalny w T2DM.

Badania przeprowadzone przy użyciu obydwu technik: *in vitro* i *in vivo* przyczynią się do rozwoju wiedzy o LEAP2 i roli receptora GHSR-1a w patogenezie T2DM zarówno na poziomie molekularnym (określenia szlaków przekazywania wewnątrzkomórkowego aktywowanego przez LEAP2) oraz obwodowym. Prezentacja i wyjaśnienie roli LEAP2, w regulacji metabolizmu w T2DM pomogą potwierdzić tezę o potencjalnym terapeutycznym zastosowaniu tych peptydów w wyżej wymienionych stanach patologicznych.

Bibliografia

1. World Health Organization (WHO) (2000) Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ. Tech. Rep. Ser.*, **894**, i–xii, 1–253.
2. Augustynowicz, A. *et al.* (2019) Prevention of overweight and obesity undertaken by local government units in Poland. *Health Policy (New York)*, DOI: 10.1016/j.healthpol.2019.03.006.