

Od kilkudziesięciu lat obserwuje się wzrost częstości występowania nadwagi i otyłości na świecie ze wskaźnikiem śmiertelności sięgającym 2,8 mln osób każdego roku. Najnowsze badania epidemiologiczne wykazały związek między otyłością a rozwojem insulinooporności i cukrzycy typu 2. Otyłość jest również czynnikiem ryzyka występowania zaburzeń poznawczych, otępienia, depresji, a także zwiększonej zapadalności na chorobę Alzheimera. Przez wiele lat tkanka mózgowa była uważana za narząd niewrażliwy na insulinę. Jednakże, ostatnie badania jednoznacznie dowodzą, iż insulina ma znaczący wpływ na regulację proliferacji neuronów, funkcje poznawcze, a także uczestniczy w regulacji mózgowych procesów metabolicznych. Pomimo niepodważalnej roli nieprawidłowej gospodarki energetycznej (w tym aminokwasowej i lipidowej) w rozwoju dysfunkcji mitochondriów i aktywacji procesu zapalnego towarzyszących otyłości w tkankach obwodowych, rola powyższych procesów na poziomie tkanki mózgowej pozostaje nierozstrzygnięta.

Tkankę mózgową cechuje ograniczona zdolność magazynowania nadmiaru substratów energetycznych w postaci triacylogliceroli, frakcji lipidowej powszechnie uważanej za neutralną i względnie bezpieczną w tkankach obwodowych, takich jak mięśnie szkieletowe czy tkanka tłuszczowa. Nadmierne wykorzystanie kwasów tłuszczowych do syntezy frakcji lipidowych, takich jak ceramidy i diacyloglicerole, przyczynia się do uszkodzenia mitochondriów i ogranicza zdolność komórek do metabolizowania innych źródeł energii, takich jak aminokwasy i glukoza. Wymienione zmiany prowadzą do rozwoju procesów neurodegeneracyjnych. W świetle powyższych danych, kluczową kwestią jest wyjaśnienie mechanizmów rozwoju insulinooporności mózgowej oraz próba opracowania nowych strategii terapeutycznych zapobiegających jej powstawaniu. Wobec tego, podstawowym celem projektu jest ocena możliwości ograniczenia rozwoju insulinooporności ośrodkowego układu nerwowego przy użyciu kwasu β -hydroksy- β -metylomasłowego (HMB), metabolitu aminokwasu leucyny odpowiadającego za stymulację biogenezy mitochondriów. Pomimo udokumentowanego potencjału HMB w zwiększaniu skuteczności leków przeciwcukrzycowych i łagodzeniu zaburzeń metabolicznych związanych z insulinoopornością obwodową, mechanizmy ośrodkowego działania HMB wciąż pozostają nieznane. W przedstawionym projekcie jako pierwsi dokonamy oceny wpływu HMB na interakcje pomiędzy metabolizmem lipidów, aminokwasów i węglowodanów. Proponowane analizy zostaną przeprowadzone w strukturach mózgu szczura regulujących apetyt i procesy ogólnoustrojowej homeostazy energetycznej (podwzgórze), a także w tkance mózgowej odpowiedzialnej za funkcje poznawcze (kora mózgowa). Dodatkowo wprowadzenie modelu hodowli komórkowej zarówno neuronów, jak i astrocytów umożliwi ocenę specyficznych zmian zachodzących w obu populacjach komórek w odpowiedzi na HMB.

Co istotne, proponowane badania cechuje nie tylko oryginalność, ale również duży potencjał aplikacyjny przy opracowywaniu skutecznych metod przeciwdziałania i/lub leczenia otyłości. Potwierdzenie roli HMB w ośrodkowej regulacji metabolizmu kwasów tłuszczowych, może przyczynić się do ograniczenia ich akumulacji w tkance mózgowej. W związku z powyższym, proponowane badania otworzą nowe horyzonty dla terapeutycznej regulacji metabolizmu mózgowego.