

Obserwowanemu na przestrzeni dziesięcioleci znacznemu wzrostowi długości życia powinna również towarzyszyć jego dobra jakość. Odpowiednia dieta i aktywność fizyczna są czynnikami, które mogą wpływać zarówno na długość, jak i jakość życia. Efektem intensywnych zmian trybu życia współczesnego człowieka (niewłaściwa dieta, brak lub ograniczony wysiłek fizyczny) jest eskalacja otyłości mogącej prowadzić do cukrzycy typu 2 (diabetes mellitus, DM2). Co ważne, DM2 stanowi 90% wszystkich przypadków zachorowań na cukrzycę i ma związek z otyłością. **Obie jednostki chorobowe zostały uznane przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) za choroby cywilizacyjne i są jednym z poważniejszych wyzwań stojących przed współczesną medycyną.** Oprócz pierwotnych problemów związanych z zaburzeniami procesów metabolicznych u ludzi z otyłością i cukrzycą pojawia się również wiele wtórnych zaburzeń, takich jak problemy z pamięcią i choroba Alzheimera. Te zaburzenia mogą być związane ze zmianami w funkcjonowaniu części mózgu zwanej hipokampem. Struktura ta jest odpowiedzialna za procesy pamięciowe i jest bardzo plastyczna nawet w życiu dorosłym. Powstają w niej nowe komórki nerwowe w procesie zwanym neurogenezą. Wykazano, że zarówno dieta, jak i aktywność fizyczna, np. bieganie mogą wpływać na procesy neurogenezy w hipokampie. Stwierdzono, że niewłaściwa dieta hamuje, a bieganie pobudza procesy neurogenezy. W badaniach pacjentów z otyłością i cukrzycą typu 2 wykazano pozytywny wpływ aktywności fizycznej, nie tylko na utratę wagi ale również na funkcjonowanie pamięci. Stąd też ruch stanowić może dobrą terapię w leczeniu nadwagi, otyłości i cukrzycy typu 2. Jednak pomimo licznych badań wciąż nie jest poznany mechanizm, poprzez który ćwiczenia fizyczne mogą wpływać na czynności mózgu, w tym hipokampa, stymulując procesy zapamiętywania i opóźniając procesy związane z utratą pamięci. Najnowsze doniesienia naukowe wskazują na to, że bieganie powoduje zmiany funkcjonalne w mięśniach, prowadząc do wydzielania katepsyny B, iryzyny i interleukiny-6 z mięśni do krwi. Substancje te następnie wędrują do mózgu, gdzie stymulują procesy neurogenezy w hipokampie, poprawiając procesy pamięciowe.

Stąd też głównym celem tego projektu jest zdobycie wiedzy na temat mechanizmów odpowiedzialnych za zakłócenia metaboliczne, hormonalne, jak i te na poziomie fizjologii mięśni. Kolejnym zadaniem projektu jest ocena zaburzeń funkcji hipokampa, które mogą prowadzić do problemów z pamięcią w przypadku otyłości.

Badania przeprowadzimy w modelu zwierzęcym, w którym szczury karmione będą dietą kafeteryjną (CAF) bogatą w cukry i tłuszcze. Zwierzęta spożywać będą produkty żywnościowe przeznaczone dla ludzi. Taka dieta jest bardzo smaczna dla gryzoni, co powoduje nadmierne jej spożywanie i prowadzi do rozwoju otyłości. Będziemy badać zarówno krótkotrwałe (protekcyjne), jak i długotrwałe (terapeutyczne) efekty aktywności fizycznej (biegania) u otyłych szczurów.

Testowana będzie hipoteza zakładająca, że otyłość wywołana dietą CAF prowadzi do zmian profili transkryptomicznych (RNA-seq) w mięśniach i mózgu **poprzez mechanizmy epigenetyczne** (WGBS, ATAC-seq) oraz że substancje uwalniane przez mięśnie w czasie wysiłku fizycznego (np. podwyższony poziom katepsyny B, wyższa iryzyna, ale niższa IL-6) poprawiają, przynajmniej częściowo, procesu neurogenezy w hipokampie, a tym samym procesy uczenia się i zapamiętywania.

Używane będą następujące metody: immunohistochemia, Western blot, ELISA, RIA, elektrofizjologia, badania epigenetyczne i omiczne (WGBS, RNA-seq, ATAC-seq) oraz testy behawioralne (test rozpoznawania nowych obiektów - NOR i test wodny Morrisa - MWM).

Projekt jest nowatorski i oparty na teorii integrującej procesy fizjologiczne na poziomie mięśni, krwi i mózgu. Mamy nadzieję, że te badania podstawowe pozwolą nam poznać mechanizmy epigenetyczne, które leżą u podstaw terapeutycznej roli aktywności fizycznej na funkcje hipokampa i mięśni, zmiany hormonalne, metaboliczne oraz behawioralne. Zrozumienie mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój otyłości, w czasie kiedy te zmiany mogą być jeszcze odwracalne stanowi ważny element w rehabilitacji zmierzającej do poprawy jakości życia pacjentów.