

Rola receptora kwasów żółciowych TGR5 w insulinozależnej regulacji funkcji podocytów i przepuszczalności kłębuszkowej bariery filtracyjnej

Mikroflora jelitowa jest uznawana za oddzielny narząd, który poza ułatwianiem wchłaniania składników odżywczych i gromadzeniem energii, bierze również udział w wytwarzaniu wtórnych kwasów żółciowych (KŻ) w organizmie gospodarza. Zmiany w kompozycji i homeostazie mikroflory jelitowej przekładają się na skład ogólnej puli KŻ, która zmienia się znacząco w stanach patologicznych związanych z insulinoopornością, takich jak otyłość czy cukrzyca typu 2. Rozchwianie równowagi na osi jelita-nerki przyczynia się do patogenezy chorób nerek, w tym do cukrzycowej choroby nerek (DKD, *ang.* – *diabetic kidney disease*). Dotychczasowe badania wskazują, że insulina wpływa na morfologię oraz funkcjonowanie podocytów, które okalając naczynia włosowate kłębuszka nerkowego warunkują szczelność bariery filtracyjnej wobec białek osocza. W cukrzycy, zaburzenia w transdukcji sygnału insulinowego w podocytach prowadzą do rozwoju insulinooporności, która upośledza funkcję podocytów. Z kolei dysfunkcja komórek podocytarnych powoduje dezintegrację kłębuszkowej bariery filtracyjnej, co skutkuje zwiększeniem jej przepuszczalności dla albuminy, czyli albuminurią.

KŻ pełnią funkcje cząsteczek sygnałowych oddziałując z błonowym receptorem kwasów żółciowych sprzężonym z białkiem G (GPBAR1 powszechnie znanym jako TGR5). TGR5 jest zaangażowany w regulację wrażliwości na insulinę, metabolizmu glukozy, czy tolerancji glukozy. Aktualnie, mechanizmy te nie są nadal zbadane w komórkach podocytarnych., pomimo że wcześniej wykazano zmniejszenie ekspresji TGR5 zarówno w podocytach ekspozowanych na wysokie stężenia glukozy, jak i w nerkach pacjentów chorych na cukrzycę. Dlatego też, głównym celem tego projektu jest określenie udziału TGR5 w mechanizmach uszkodzenia podocytów, które negatywnie przekładają się na funkcję filtracyjną kłębuszka nerkowego i ostatecznie prowadzą do DKD i niewydolności nerek.

W ramach niniejszego projektu badawczego zostaną przeprowadzone eksperymenty *in vitro* oraz *in vivo*. W części *in vitro* zostaną zbadane komórkowe i molekularne mechanizmy oddziaływania TGR5 na insulinozależne funkcjonowanie podocytów, przepuszczalność albuminy przez monowarstwę podocytów oraz przepuszczalność kłębuszkowej bariery filtracyjnej dla albuminy. Ważną częścią tego projektu będzie również określenie wpływu KŻ i receptora TGR5 na funkcję nerek u szczurów ZDF (Zucker Diabetic Fatty rats) charakteryzujących się cukrzycą typu 2.

Realizacja tego projektu może pomóc w zrozumieniu patomechanizmów glomerulopatii, a w konsekwencji może być pierwszym krokiem ku zaprojektowaniu nowych terapii farmakologicznych i celów terapeutycznych w leczeniu chorób nerek.