

Wątroba to jeden z najważniejszych narządów w ludzkim organizmie. Odpowiada nie tylko za udział w trawieniu i magazynowaniu składników odżywczych, ale też za kontrolę poziomu glukozy, metabolizm tłuszczów oraz produkcję wielu hormonów. Jej prawidłowe działanie jest kluczowe dla utrzymania zdrowia metabolicznego. Coraz częściej jednak wątroba ulega uszkodzeniom związanym ze współczesnym stylem życia. Niska aktywność fizyczna, dieta bogata w cukry i tłuszcze nasycone prowadzą do otyłości, a ta – do niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (NAFLD). W NAFLD tłuszcz zaczyna odkładać się w komórkach wątroby, co może prowadzić do zapalenia, włóknienia, a nawet marskości. Szacuje się, że dotyczy ona już co trzeciej osoby dorosłej na świecie.

W ostatnich latach naukowcy coraz częściej przyglądają się roli hormonów peptydowych, czyli cząsteczek, które mogą m.in. wpływać na apetyt, przemiany energetyczne, poziom glukozy we krwi czy stan zapalny.

Neuronostatyna (NST) to jeden z takich hormonów peptydowych. Została odkryta w 2008 roku, przy użyciu metod bioinformatycznych. Jak pokazują dotychczasowe badania, NST może wpływać na metabolizm tłuszczów i cukrów poprzez oddziaływanie na trzustkę oraz tkankę tłuszczową. Jednak rola tego peptydu w funkcjonowaniu wątroby wciąż pozostaje nieznana. Wstępne badania przeprowadzone przez nasz zespół wykazały obecność receptora neuronostatyny w komórkach wątroby (hepatocytach), co sugeruje, że hormon ten może bezpośrednio oddziaływać na ten narząd.

Wątroba reguluje poziom cukru i tłuszczów we krwi. Gdy staje się niewrażliwa na insulinę (insulinooporność), nie kontroluje już prawidłowo poziomu cukru, co prowadzi do problemów metabolicznych, takich jak otyłość czy cukrzyca. W naszych badaniach myszy z otyłością, które otrzymywały neuronostatynę, miały obniżoną wrażliwość na insulinę, co wskazuje, że hormon ten może wpływać na rozwój insulinooporności w wątrobie.

Celem projektu jest zbadanie, jak neuronostatyna wpływa na funkcje wątroby oraz metabolizm w przypadku prawidłowej masy ciała oraz otyłości. Badanie obejmie eksperymenty na myszach o normalnej masie ciała, a także na myszach z otyłością wywołaną dietą wysokotłuszczową. Co istotne, do planowanych badań wykorzystane zostaną już dostępne tkanki pochodzące z innego, realizowanego wcześniej projektu badawczego dotyczącego wpływu neuronostatyny na tkankę tłuszczową co wpisuje się w zasadę 3R (*Replacement, Reduction, Refinement* – zastąpienie, ograniczenie, udoskonalenie). Pozwoli to na ograniczenie liczby zwierząt doświadczalnych. Ocenione zostaną m.in.: zawartość tłuszczu w wątrobie, stan zapalny, aktywność enzymów wątrobowych, a także ekspresja genów związanych z metabolizmem cukrów i tłuszczów. Badania te pozwolą określić, czy neuronostatyna może wpływać na zmiany metaboliczne i uszkodzenia wątroby wywołane otyłością.

Aby dokładniej zbadać mechanizm działania neuronostatyny, przeprowadzone zostaną badania na mysich komórkach wątrobowych z linii AML12. Ocenione zostanie między innymi, czy NST chroni komórki wątroby przed uszkodzeniami wywołanymi przez nadmiar tłuszczów (lipotoksyczność), stres komórkowy, apoptozę (śmierć komórkową). Ponadto zbadane zostaną szlaki sygnałowe, które NST aktywuje w tych komórkach.

Najważniejszym spodziewanym efektem projektu jest pogłębienie wiedzy na temat roli neuronostatyny w regulacji metabolizmu wątroby, zarówno w warunkach fizjologicznych, jak i w przebiegu otyłości. Uzyskane wyniki pozwolą określić, czy neuronostatyna odgrywa istotną rolę w mechanizmach prowadzących do stłuszczenia wątroby, zaburzeń metabolicznych oraz stanów zapalnych wywołanych nadmiarem tkanki tłuszczowej. Tym samym badania te mogą przyczynić się do identyfikacji neuronostatyny jako potencjalnego celu terapeutycznego w leczeniu chorób wątroby związanych z otyłością, takich jak niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NAFLD) czy insulinooporność.