

## **Tytuł projektu: Wpływ różnych kwasów tłuszczowych na indukcję autofagii oraz aktywność metaboliczną hipertroficznych komórek tłuszczowych**

Otyłość jest cywilizacyjną chorobą metaboliczną, której częstość występowania na przestrzeni ostatnich lat stale się powiększa. Szacuje się, że liczba ludzi otyłych na świecie podwoiła się od 1980 roku i w 2014 roku przekroczyła 600 milionów. Tkanka tłuszczowa, która do niedawna uznawana była za bierny magazyn zapasów energetycznych dla organizmu, zabezpieczający także przed utratą ciepła, obecnie określana jest jako aktywny metabolicznie, największy narząd wydzielniczy organizmu. Komórki tkanki tłuszczowej mają zdolność wytwarzania i wydzielania wielu aktywnych biologicznie substancji nazywanych adipokinami. Nadmierne nagromadzenie się tkanki tłuszczowej w organizmie prowadzi do zaburzeń w metabolizmie glukozy i lipidów oraz rozwinięcia się chronicznego stanu zapalnego, któremu towarzyszą niekorzystne zmiany w profilu wydzielniczym tej tkanki. Opisane zmiany stanowią istotny czynnik sprzyjający występowaniu chorób towarzyszących otyłości, takich jak cukrzyca typu 2, niealkoholowe stłuszczenie wątroby czy nadciśnienie i choroba wieńcowa.

W ostatnim czasie coraz więcej uwagi poświęca się roli jaką pełni autofagia w funkcjonowaniu komórek tłuszczowych, nazywanych adipocytami. Autofagia, czyli tzw. proces samozjadania, polega na trawieniu obumarłych lub uszkodzonych elementów komórki. Utrzymanie równowagi komórkowej jest w dużym stopniu uzależnione od właściwego funkcjonowania autofagii, gdyż produkty degradacji powstałe w wyniku tego procesu mogą być ponownie użyte przez komórkę, a więc ulec recyklingowi. Za odkrycie niezwykle ważnej roli autofagii w życiu komórek w roku 2016 została przyznana nagroda Nobla z dziedziny fizjologii lub medycyny prof. Yoshinoriemu Ohsumi. Badania ostatnich kilkunastu lat pokazują, że autofagia pełni istotną rolę w rozwoju i funkcjonowaniu tkanki tłuszczowej. Wykazano, że geny związane z regulacją autofagii w komórkach są również zaangażowane w proces powstawania adipocytów (czyli tzw. adipogenezę). Ponadto zaobserwowano, że otyłości towarzyszy zwiększona aktywność autofagiczna w tkance tłuszczowej, jednakże jej rola nie została do tej pory w pełni wyjaśniona. Nasuwa się więc wiele pytań dotyczących mechanizmów indukcji autofagii oraz egzogennych czynników mogących regulować aktywność autofagiczną w adipocytach. Do takich czynników mogą potencjalnie należeć kwasy tłuszczowe. Dowiedziono bowiem, że różne rodzaje kwasów tłuszczowych mogą w odmienny sposób oddziaływać zarówno na metabolizm jak i funkcje wydzielnicze tkanki tłuszczowej. Dokładny mechanizm ich działania nie został jednak jeszcze całkowicie poznany. Niewyjaśniona pozostaje także kwestia tego, czy występowanie nasilonej autofagii w tkance tłuszczowej otyłych osobników jest dla organizmu zjawiskiem korzystnym czy szkodliwym. Uzasadnionym wydaje się więc podejmowanie badań dotyczących fizjologii oraz patofizjologii tkanki tłuszczowej, które pozwolą na wyjaśnienie powyższych wątpliwości, gdyż ich wyniki mogą prowadzić do opracowania nowych strategii zapobiegania i leczenia otyłości oraz chorób z nią związanych. **Dlatego celem tego projektu badawczego jest ocena roli jaką pełnią nasycone oraz nienasycone kwasy tłuszczowe w regulacji procesu autofagii w komórkach tłuszczowych charakteryzujących się nadmierną kumulacją tłuszczu.**

W badaniach planowane jest wykorzystanie modelu komórkowego - *in vitro*, czyli mysiej linii komórkowej 3T3-L1, jak również modelu zwierzęcego - *in vivo* (doświadczenie żywieniowe na myszach szczepu C57BL/6J). W proponowanym projekcie badawczym chcemy zbadać możliwe przyczyny indukcji autofagii w nadmiernie wypełnionych tłuszczem (hipertroficznych) adipocytach. Do potencjalnych przyczyn, które zostaną sprawdzone w toku badań, zaliczany jest komórkowy stres siateczki śródplazmatycznej, stres oksydacyjny, upośledzenie funkcji mitochondriów. Ponadto chcemy zweryfikować, czy istnieją różnice we wpływie kwasów tłuszczowych: palmitynowego, laurynowego, oleinowego, eikozapentaenowego oraz dokozaheksaenowego na regulację procesu autofagii w hipertroficznych komórkach tłuszczowych. W części badań *in vivo* pragniemy sprawdzić, czy u osobników otyłych (myszach, u których otyłość zostanie wywołana nadmiarem tłuszczu w diecie) spożywanie diety wysokotłuszczowej zawierającej różne źródło tłuszczu: smalec, olej kokosowy, oliwę z oliwek lub tran, a więc będącej źródłem badanych kwasów tłuszczowych, spowoduje odmienny efekt na funkcjonowanie tkanki tłuszczowej, jej profil wydzielniczy (zmiany w wydzielaniu pro- i przeciwzapalnych adipokin) oraz na indukowanie autofagii w adipocytach. Proponowane badania po raz pierwszy pozwolą na kompleksowe zweryfikowanie roli różnych kwasów tłuszczowych – zarówno nasyconych jak i nienasyconych – w funkcjonowaniu komórek tłuszczowych, w stanie nadmiernego wypełnienia tłuszczem, który obserwowany jest u osób otyłych. Badania będą prowadzone z wykorzystaniem nowoczesnych metod biologii molekularnej (RT-PCR, Western-Blot, ELISA), metod chromatograficznych (GC-MS, LC-MS) oraz mikroskopii konfokalnej.