

Prawie cały pobór kalorii z przyjmowanych składników odżywczych odbywa się w jelicie. Tłuszcze są składnikiem odżywczym o największej gęstości energetycznej, a ewolucja wypromowała osobniki o wyższej wydajności jego wchłaniania, zwiększając tym samym szansę na przeżycie w okresie niedostatku pożywienia. Tę wysoką zdolność wchłaniania zapewniają enterocyty, komórki absorpcyjne nabłonka jelita cienkiego, które wyposażone w wyspecjalizowaną maszynę enzymatyczną przenoszą lipidy pokarmowe w postaci cząsteczek lipoproteinowych zwanych chylomikronami. Te wydzielane są do krążenia limfatycznego, a potem ogólnego w celu dostarczenia trójglicerydów do narządów obwodowych. Ta sama cecha, która zapewniała przeżycie przodkom, jest obecnie jednak jednym z czynników zwiększających globalną częstość występowania otyłości. Zmiana stylu życia na bardziej siedzący w połączeniu z wysokim spożyciem diet wzbogaconych w tłuszcze przyczyniają się do obecnego statusu otyłości jako choroby, która dotyka więcej osób niż niedożywienie w niemal każdym regionie świata, jak raportuje WHO. Nie wszyscy otyli pacjenci reagują równie dobrze na interwencje dietetyczne mające na celu utratę wagi. Stwarza to potrzebę poszukiwania terapii farmakologicznych do zwalczania otyłości i jej chorób współistniejących (takich jak cukrzyca typu 2 czy niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby). Minimalizacja wchłaniania jelitowego tłuszczów, które, jak wspomniano, w największym stopniu przyczyniają się do nadmiernego spożycia kalorii, wydaje się logicznym wyborem. W naszym niedawno opublikowanym badaniu zidentyfikowaliśmy kinazę białkową D2 (PKD2) jako promotora jelitowego wchłaniania tłuszczu, której hamowanie genetyczne lub farmakologiczne chroni przed otyłością wywołaną dietą i poprawia profil metaboliczny poprzez zmniejszenie wielkości (lipidacji) chylomikronów wydzielanych do krążenia. Moje najnowsze wstępne dane wskazują, że PKD2 nie tylko reguluje wielkość chylomikronów, ale ma znaczenie dla ich transportu post-wydzielniczego w jelicie, co może być dodatkowym mechanizmem zależnej od PKD2 promocji wchłaniania lipidów. W naszym projekcie zamierzamy zbadać szlaki sygnałowe integrowane przez PKD2 i zaangażowane w syntezę jak i transport chylomikronów. Wierzymy, że wyniki proponowanych badań zaowocują nie tylko zidentyfikowaniem nowych molekularnych mechanizmów regulujących wchłanianie tłuszczu w jelicie, ale także doprowadzą do wygenerowania nowych strategii farmakologicznych do leczenia otyłości i powiązanych z nią chorób w kolejnych próbach.