

Zespół metaboliczny (MS, *metabolic syndrome*), zwany także zespołem X, nie jest odrębną jednostką chorobową. W jego skład wchodzi bowiem kilka innych stanów klinicznych zwiększających ryzyko rozwoju miażdżycy, cukrzycy typu 2 oraz powikłań sercowo-naczyniowych. Należy podkreślić, że głównymi czynnikami przyczyniającymi się do powstania MS są predyspozycje genetyczne oraz czynniki środowiskowe, takie jak siedzący tryb życia, mała aktywność fizyczna oraz niewłaściwy sposób odżywiania. Podstawą zespołu jest otyłość trzewna, za nią insulinooporność, hiperinsulinizm, hiperglikemia, nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia. Obecnie otyłość dotyczy ponad miliarda dorosłych ludzi i szacuje się, że liczba otyłych osób podwoi się do roku 2030. Natomiast według raportu Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej około 537 miliona dorosłych cierpi na cukrzycę i przewiduje się, że ta liczba wzrośnie do 643 milionów w roku 2030 oraz do 783 milionów w roku 2045. MS jest więc bardzo poważnym problemem dla zdrowia publicznego, wymagającym wdrożenia leczenia farmakologicznego ukierunkowanego na różne komponenty związane z insulinoopornością, cukrzycą, nadciśnieniem, hiperlipidemią i postępującym stanem zapalnym. Obecnie nie ma nowych monoterapii o lepszej skuteczności i mniejszej liczbie skutków ubocznych.

TSPO, wcześniej definiowany jako obwodowy receptor benzodiazepinowy (PBR), jest zlokalizowany głównie w zewnętrznej błonie mitochondrialnej i bierze udział w kilku ważnych procesach mitochondrialnych, w tym w wiązaniu z kanałem anionowym zależnym od napięcia i translokazą nukleotydów adeninowych; regulacji wytwarzania reaktywnych form tlenu (ROS); regulacji oddychania komórkowego i produkcji energii. TSPO jest produkowany głównie w tkankach steroidogennych i uważa się, że najważniejszą jego funkcją jest translokacja cholesterolu z cytoplazmy do mitochondriów co jest procesem kontrolującym syntezę neurosteroidów i innych steroidów.

TSPO jest uważane za unikalne białko mitochondrialne, które bierze udział w różnych procesach komórkowych.

Rozregulowanie ekspresji TSPO stwierdzono w patologiach obejmujących zmiany zapotrzebowania tkanek na energię, takich jak nowotwory czy otyłość, jest również zwiększone w aktywowanych makrofagach podczas odpowiedzi zapalnej.

Nasze wstępne badania wykazały obiecujący efekt terapeutyczny ligandu TSPO na zaburzeniach metabolicznych. W hiperglikemicznym modelu danio przegowanego wykazaliśmy skuteczność jednego z prototypowych ligandów TSPO, Ro5-4864, jako potencjalnej substancji obniżającej poziom glukozy. Doniesienia literaturowe wskazują, że stymulacja TSPO moduluje szerokie spektrum aktywności regulującej metabolizm, co wraz z naszymi wynikami wskazuje na TSPO jako nowe rozwiązanie w leczeniu zespołu metabolicznego.

Proponowany projekt ma zatem na celu wyjaśnienie efektów terapeutycznych modulacji TSPO w MS. Wykorzystamy model zespołu metabolicznego danio przegowanego, charakteryzujący się m.in. otyłością, hiperglikemią i dyslipidemią aterogenną. Eksperyment ma na celu wyjaśnienie roli steroidogenezy i zidentyfikowanie ścieżek na poziomie genetycznym w terapeutycznych efektach stymulacji TSPO. Do tej pory nie opracowano skutecznej terapii MS, dlatego nasze pionierskie badania będą pomocne w przyszłym modelowaniu nowych potencjalnych cząsteczek leków działających na składniki metaboliczne tej choroby.

Planowane badania analityczne i genetyczne skupiają się na wyjaśnieniu post-receptorowego mechanizmu działania TSPO.