

Cholesterol jest substancją niezwykle istotną dla naszego organizmu – jest składnikiem błon komórkowych, bierze udział w produkcji hormonów i witamin. Jednak jego nadmiar może prowadzić do poważnych problemów zdrowotnych, takich jak miażdżyca, choroby serca i udary. Obecne metody leczenia podwyższonego poziomu cholesterolu, choć skuteczne u wielu pacjentów, często okazują się niewystarczające lub powodują niepożądane skutki uboczne. Dodatkowo, podwyższony poziom cholesterolu często współwystępuje z innymi zaburzeniami metabolicznymi, takimi jak cukrzyca typu 2, otyłość (czyli nadmiar tkanki tłuszczowej) czy lipodystrofia (nieprawidłowy rozkład tkanki tłuszczowej w organizmie). Te schorzenia łącznie znacząco zwiększają ryzyko wystąpienia miażdżycy, zawału serca oraz przedwczesnej śmierci.

Nasz projekt koncentruje się na szczegółowym zbadaniu niedawno odkrytego hormonu o nazwie cholezyna. Hormon ten produkowany jest przez komórki jelita cienkiego w odpowiedzi na spożycie pokarmów zawierających cholesterol. Po uwolnieniu do krwiobiegu cholezyna dociera między innymi do wątroby, gdzie wiąże się ze specjalnym receptorem o nazwie GPR146. To połączenie powoduje obniżenie produkcji cholesterolu w wątrobie i jego spadek we krwi. Mechanizm ten, opisany po raz pierwszy w 2024 roku, nie jest jeszcze w pełni poznany, ale stanowi dużą nadzieję na stworzenie nowych terapii przeciwko chorobom układu krążenia.

Jednak rola cholezyny nie ogranicza się jedynie do regulacji poziomu cholesterolu. Nasze wstępne badania sugerują, że hormon ten może także regulować metabolizm tłuszczów w tkance tłuszczowej, co sugeruje jego znacznie szersze działanie niż pierwotnie zakładano. Co więcej, zauważyliśmy, że obecność innych chorób metabolicznych, takich jak cukrzyca typu 2 oraz stosowane w niej leki, wpływają na funkcjonowanie receptora GPR146.

W ramach projektu planujemy dokładnie zbadać mechanizmy działania cholezyny i jej receptora GPR146, począwszy od procesu wydzielania cholezyny i czynników, które mają na to wpływ, przez szczegółową analizę zmian molekularnych zachodzących w ludzkich tkankach, aż po możliwość zastosowania nowych związków chemicznych do sterowania aktywnością receptora GPR146.

Wykorzystując zaawansowane techniki laboratoryjne oraz symulacje komputerowe, zamierzamy precyzyjnie określić, jak cholezyna wpływa na zdrowie człowieka oraz jakie zmiany metaboliczne zachodzą u osób z różnymi chorobami. Badania będą obejmowały analizy krwi pacjentów cierpiących na różne zaburzenia metaboliczne, aby sprawdzić związek między poziomem cholezyny a kluczowymi wskaźnikami zdrowotnymi, takimi jak profil lipidowy, poziom glukozy czy markery stanu zapalnego. Dodatkowo, przy użyciu dostępnych komercyjnie bibliotek związków chemicznych przeprowadzimy szerokie poszukiwania substancji, które mogą modulować aktywność cholezyny i receptora GPR146. Jest to kluczowy krok ku stworzeniu nowych, bardziej efektywnych terapii, szczególnie dla osób słabo reagujących na dostępne obecnie leki.

Liczymy, że nasze badania przyniosą przełomowe wyniki, które umożliwią opracowanie skuteczniejszych, bezpieczniejszych i bardziej spersonalizowanych terapii zaburzeń lipidowych, co przełoży się na zmniejszenie ryzyka rozwoju poważnych chorób sercowo-naczyniowych.