

## Streszczenie

Otyłość i choroby współistniejące są przyczyną śmierci ponad 4 milionów ludzi w skali roku. Pomimo znacznego postępu terapeutycznego, częstość występowania przypadków nadwagi oraz otyłości stale rośnie, szczególnie w miejskich rejonach krajów wysoko rozwiniętych. Jest to związane z obecnością i rozwojem sprzyjającego otyłości środowiska (ang. *obesogenic environment*), na które składa się wysoce przetworzony oraz kaloryczny pokarm, połączony z obniżoną aktywnością fizyczną. Z tego względu w badaniach naukowych, otyłość wywołana dietą (ang. *diet-induced obesity* - DIO) stała się najczęściej wykorzystywanym modelem zwierzęcym, dzięki któremu możliwe jest zbadanie nie tylko jej konsekwencji, ale również mechanizmów leżących u podstaw różnych aspektów tej choroby. Badając efekty DIO u gryzoni wykazano, że otyłość wpływa dwukierunkowo na rytmikę okołodobową zarówno poprzez zmianę zachowania zwierząt, jak i procesy molekularne.

Wśród okołodobowych zegarów (oscylatorów) zależnych od pokarmu, które zlokalizowane są w ośrodkowym układzie nerwowym, otyłość wywołana dietą w szczególnie silny sposób wpływa na grzbietowo-przyśrodkowe jądro podwzgórza (ang. *Dorsomedial Hypothalamus* - DMH). Jest to struktura wrażliwa na sygnały głodu i sytości, regulująca pobieranie pokarmu w zależności od stanu metabolicznego zwierzęcia. DMH jest również niezwykle podatne na ograniczone czasowo (restrykcyjne) podawanie pokarmu, które wzmacnia jego właściwości oscylacyjne oraz przesuną akrofazę aktywności struktury, umożliwiając przewidywanie pojawienia się pokarmu.

Wynikami mojej pracy doktorskiej potwierdziłam hipotezę, że dieta wysokotłuszczowa (ang. *high-fat diet* – HFD) powoduje zmiany w fizjologii DMH jeszcze przed rozwinięciem się otyłości co sugeruje, że uszkodzenie funkcjonowania tej struktury może pośredniczyć w rozwoju tej choroby. Przy użyciu metod elektrofizjologicznych oraz immunohistochemicznych, zaobserwowałam występowanie rytmicznie zmieniającej się aktywności tej struktury, oraz endogenny (niezależny od czynników zewnętrznych) charakter tego rytmu. Karmienie szczurów HFD spowodowało zaburzenie rytmiki okołodobowej aktywności komórek DMH, aczkolwiek efekt ten zależny był od rozregulowanego wzorca spożywanego pokarmu. Restrykcyjne podawanie pokarmu, ograniczone do czasu trwania fazy ciemnej (okresu aktywności zwierząt) zapobiegło tej desynchronizacji. W związku z tym, zbadalam wrażliwość neuronów DMH na różne stany metaboliczne (głód/sytość) zarówno u zwierząt karmionych regularnie, umożliwiając im przewidywanie posiłku, oraz takich, które nie miały możliwości przewidzenia pojawienia się pokarmu. W tym sposób pokazałam, że

sytość aktywuje różne subregiony DMH w zależności od tego czy jest ona zaplanowana. Wyniki te, wraz z obserwacją mnogich różnic elektrofizjologicznych pomiędzy trzema oddzielnymi częściami DMH, podkreślają funkcjonalną złożoność tej struktury.

W części farmakologicznej pracy zbadalam w DMH sygnalizację za pośrednictwem peptydów z rodziny pochodnych proglukagonu (ang. *proglucagon-derived peptides* – PGDP). Pomimo szerokiego zastosowania agonistów receptora dla glukagonopodobnego peptydu 1 (ang. *glucagon-like peptide 1 receptor* - GLP1R) w terapii otyłości, niewiele wiadomo o mechanizmie ich działania w obrębie podwzgórza. Amplituda odpowiedzi po podaniu PGDP pozytywnie korelowała z poziomem spontanicznej aktywności neuronów DMH. Zależność ta ulegała jednak zaburzeniu po podaniu diety wysokotłuszczowej. Dodatkowo, HFD zwiększyła liczbę komórek odpowiadających na agonistę GLP1R – eksendynę 4 (ang. *exendin-4* – Exn4), poprzez wzmocnienie aktywności synaptycznej po podaniu substancji. Nie tylko wrażliwość komórek DMH na PGDP, ale też ilość peptydu obecnego w strukturze była zaburzona przez HFD. Widoczne to było poprzez zanik dynamicznych zmian w immunoreaktywności GLP1 w zależności od stanu metabolicznego organizmu. Różnice we wpływie stosowanych diet nie były natomiast obserwowane, gdy zwierzęta karmione były w sposób restrykcyjny.

Przedstawione wyniki jednoznacznie potwierdzają silne powiązanie otyłości z zaburzeniem pracy zegara biologicznego, pokazując jego wczesne patologiczne zmiany na poziomie aktywności pojedynczych neuronów budujących ośrodkowy oscylator pokarmowy. Jednym z głównych powodów tych zmian jest nieregularne przyjmowanie pokarmu, który jest bardzo silnym synchronizatorem zegara biologicznego. Aspekt chronobiologiczny, w tym szczególnie chronoodżywianie (ang. *chrononutrition*), powinien być przedmiotem dalszych intensywnych badań poszukujących skutecznej terapii otyłości. Tylko bowiem prawidłowo funkcjonujący zegar biologiczny, jako jeden z istotnych elementów tzw. zdrowia metabolicznego, może spowolnić pandemię nadwagi i otyłości, konsekwencją których jest wiele chorób cywilizacyjnych.