

Projekt 1.2 Strategie zwiększania wydajności mięśni szkieletowych i brunatnej tkanki tłuszczowej w celu zwalczania otyłości i powiązanych z nią chorób.

Promotor: dr Grzegorz Sumara

Pracownia: Dioscuri Centre for Metabolic Diseases

WWW: <https://www.nencki.edu.pl/laboratories/dioscuri-center-for-metabolic-diseases/> oraz <https://grzegorzsumaralab.nencki.edu.pl/>

Opis:

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia w 2016 roku ponad 1,9 miliarda ludzi miało nadwagę, w tym 650 milionów było otyłych. Otyłość powstaje w wyniku zwiększonego spożycia kalorii w połączeniu z niedostatecznym wykorzystaniem energii przez organizm i predysponuje do rozwoju wielu chorób, w tym cukrzycy typu 2 (T2D). Strategie mające na celu zwiększenie wykorzystania energii przez organizm mogą złagodzić otyłość i związane z nią choroby. W tym kontekście, w ostatnim czasie wiele uwagi poświęcono różnym typom tkanki tłuszczowej, ponieważ metabolicznie nieaktywne białe adipocyty mogą być genetycznie lub farmakologicznie przekształcane w aktywne beżowe adipocyty, które rozpraszają energię w postaci ciepła i mogą chronić przed otyłością. Spożyta energia jest również w dużych ilościach rozpraszana przez mięśnie.

Mięśnie szkieletowe są bogate w mitochondria i posiadają dużą zdolność do zużywania energii. Wysoka zdolność do produkcji i wykorzystania energii jest niezbędna do wytworzenia siły mięśniowej i zapewnienia ich sprawności przez dłuższy czas. Jednak otyłość, zwłaszcza u starszych pacjentów, często wiąże się z utratą funkcji mitochondriów, a w konsekwencji z dynapenią (utratą siły mięśniowej) oraz sarkopenią (utratą masy mięśniowej). Choroby te znacznie pogarszają jakość życia i często zagrażają życiu.

Niedawno odkryliśmy, że kinaza ERK3 (Extracellular Regulated Kinase 3) jest główną kinazą regulującą funkcjonowanie adipocytów. Wykazaliśmy, że ERK3 jest stabilizowana w odpowiedzi na sygnalizację β -adrenergiczną poprzez tworzenie kompleksu ze swoim kofaktorem – MK5 (MAP kinase-activated protein kinase 5) w sposób zależny od kinazy białkowej A (PKA). Prowadzi to do indukcji lipolizy, ale również hamuje rozproszenie energii, co sprzyja otyłości i cukrzycy. W związku z tym, delecja lub inhibicja ERK3/MK5 jest atrakcyjną strategią leczenia otyłości. Jednak mechanizmy leżące u podstaw zwiększonego rozpraszania energii przy braku sygnalizacji ERK3/MK5 pozostają niejasne.

Wykazaliśmy również, że szlak ERK3/MK5 w tkance tłuszczowej hamuje funkcje mitochondriów. Nasze wstępne dane wskazują, że u otyłych myszy specyficzna delecja ERK3 w mięśniach szkieletowych skutkuje zwiększoną liczbą mitochondriów i zwiększonym rozpraszaniem energii, częściowo łagodząc otyłość. Dotychczas nie zbadano jednak wpływu szlaku ERK3/MK5 na rozwój dynapenii i sarkopenii, jak również mechanizmów działania tych kinaz.

Cel projektu:

Projekt ten ma na celu określenie mechanizmu działania szlaku ERK3/MK5 w białej i beżowej tkance tłuszczowej oraz w mięśniach szkieletowych przy użyciu metod biologii komórki, biochemii i genetyki w połączeniu z metodami omicznymi. Celem długoterminowym jest określenie skutecznej strategii zwiększania rozpraszania energii poprzez manipulowanie szlakiem ERK/MK5 w adipocytach oraz zwalczanie rozwoju dynapenii i sarkopenii, dwóch najczęstszych dysfunkcji mięśniowych, poprzez manipulowanie tą ścieżką w mięśniach szkieletowych.

Wymagania:

- tytuł magistra (przyznany lub oczekiwany w krótkce) z zakresu biologii, biotechnologii, biomedycyny, weterynarii lub dziedzin pokrewnych;
- dobra znajomość języka angielskiego w mowie i piśmie;

- silna motywacja do pracy naukowej;
- preferowane doświadczenie w pracy laboratoryjnej, zwłaszcza praca ze zwierzętami (udokumentowane staże i praktyki będą atutem).