Kacper Kamiński

Rola peptydu MOTS-c w regulacji czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza

Streszczenie

Istotnym elementem mitochondrialnej regulacji homeostazy są peptydy pochodzenia mitochondrialnego (MDPs), w tym MOTS-c, wykazujący działanie cytoprotekcyjne, metaboliczne i immunomodulujące. Peptyd ten wpływa na ekspresję genów jądrowych oraz kluczowe szlaki sygnałowe związane z metabolizmem i odpowiedzią na stres. MOTS-c może oddziaływać zarówno wewnątrzkomórkowo, jak i ogólnoustrojowo w obrębie układu dokrewnego, wykazując cechy cząsteczki o aktywności hormonalnej, co sugeruje jego potencjalny udział w regulacji osi HPA oraz funkcji nadnerczy, w tym pośrednią modulację steroidogenezy. Zaburzenia funkcji mitochondriów oraz deregulacja szlaków sygnałowych zależnych od MOTS-c mogą odgrywać istotną rolę w patogenezie nowotworów nadnerczy, między innymi poprzez wpływ na stres oksydacyjny, przeprogramowanie metaboliczne komórek oraz potencjalną modulację procesów steroidogennych w guzach hormonalnie czynnych.

Pomimo rosnącej liczby doniesień wskazujących na istotną rolę mitochondrialnego peptydu MOTS-c w regulacji metabolizmu komórkowego, jego znaczenie w funkcjonowaniu układu dokrewnego, w szczególności w regulacji steroidogenezy w korze nadnerczy, pozostaje w dużej mierze nieokreślone. Biorąc pod uwagę kluczową rolę mitochondriów w inicjacji syntezy hormonów steroidowych oraz udokumentowany wpływ MOTS-c na homeostazę energetyczną, odpowiedź na stres metaboliczny i funkcję mitochondriów, można przypuszczać, że peptyd ten pośrednio moduluje proces steroidogenezy poprzez regulację ekspresji genów odpowiedzialnych za transport cholesterolu do mitochondriów oraz aktywność enzymów mitochondrialnych. Zagadnienie to nabiera szczególnego znaczenia w kontekście nadnerczy jako narządu o wysokiej zawartości mitochondriów oraz w patofizjologii nowotworów nadnerczy, zwłaszcza guzów hormonalnie czynnych, w których dochodzi do zaburzeń syntezy i wydzielania hormonów steroidowych. Badania przeprowadzone w ramach niniejszej rozprawy doktorskiej miały na celu kompleksową charakterystykę ekspresji MOTS-c na poziomie transkryptu i białka w spektrum ludzkich nowotworów nadnerczy oraz ocenę jej związku z profilem hormonalnym. Dodatkowo przeanalizowano zmiany transkryptomiczne w korze nadnerczy szczurów stada niekrewniaczego Wistar po podaniu peptydu MOTS-c, ze szczególnym uwzględnieniem szlaków biologicznych i genów zaangażowanych w proces steroidogenezy.

Przeprowadzone badania umożliwiły identyfikację dotychczas nieopisywanej roli MOTS-c w patogenezie nowotworów nadnerczy oraz w regulacji metabolicznej „gotowości steroidogennej" komórek kory nadnerczy. Zastosowanie zintegrowanych metod molekularnych pozwoliło na szczegółową charakterystykę wzorca ekspresji tego peptydu oraz ujawnienie nowych zależności pomiędzy profilem transkryptomicznym nadnerczy a aktywnością biologiczną. Wykazano, że ekspresja MOTS-c ulega istotnym zaburzeniom w spektrum nowotworów nadnerczy, charakteryzując się obniżeniem poziomu transkryptu w tkankach guza przy jednoczesnych, zależnych od typu nowotworu zmianach stężenia białka w surowicy krwi. Wyniki te wskazują na rozbieżność pomiędzy regulacją lokalną a ogólnoustrojową. Zmiany tkankowej ekspresji MOTS-c umożliwiają różnicowanie tkanki prawidłowej i nowotworowej nadnerczy, przy szczególnie wysokiej wartości diagnostycznej w odniesieniu do raka kory nadnerczy, co sugeruje potencjalne wykorzystanie MOTS-c jako biomarkera dysfunkcji mitochondrialnych towarzyszących transformacji nowotworowej. Podanie MOTS-c indukowało swoistą, umiarkowaną odpowiedź transkryptomiczny w korze nadnerczy szczurów Wistar, obejmującą geny związane z metabolizmem lipidów, sygnalizacją wapniową, funkcją i dynamiką mitochondriów oraz adaptacją do stresu, bez bezpośredniej aktywacji klasycznych szlaków steroidogenezy. Analiza GSEA wskazała natomiast na przeprogramowanie procesów metabolicznych sprzyjających utrzymaniu homeostazy energetycznej komórek. Wykazano również strefową ekspresję MOTS-c w obrębie kory nadnerczy, z preferencyjną lokalizacją w strefach pasmowatej i siatkowatej, co potwierdza jego związek z tkankami o wysokim zapotrzebowaniu energetycznym. Ponadto modulacja ekspresji genów *P2ry4*, *Apoc4* i *Pex11a* wskazuje, że MOTS-c ustanawia metaboliczny stan przygotowujący komórki kory nadnerczy do efektywnej produkcji hormonów steroidowych.

Przeprowadzone badania wykazały strefowo zróżnicowany profil ekspresji mitochondrialnego peptydu MOTS-c w obrębie kory nadnerczy oraz wskazały na jego dotychczas nieopisaną rolę w kształtowaniu metabolicznej i funkcjonalnej „gotowości" komórek do uruchomienia procesu steroidogenezy. Uzyskane wyniki wskazują, że MOTS-c nie stanowi bezpośredniego regulatora syntezy hormonów steroidowych, lecz działa jako czynnik modulujący, który poprzez wpływ na metabolizm lipidów, homeostazę energetyczną oraz sygnalizację wapniową przygotowuje komórki kory nadnerczy do efektywnej odpowiedzi na przyszłą stymulację hormonalną. Obserwacje te wpisują się w coraz lepiej poznany, ogólnoustrojowy charakter MOTS-c, potwierdzając jego znaczenie jako elementu integrującego sygnały mitochondrialne z funkcją narządów dokrewnych oraz adaptacją organizmu do zmiennych warunków metabolicznych i stresowych. Jednocześnie strefowa dystrybucja oraz zmienność ekspresji MOTS-c w guzach nadnerczy stanowią przesłankę dla dalszych badań nad jego potencjalnym znaczeniem diagnostycznym i prognostycznym w chorobach nowotworowych nadnerczy.

Podpis: Kacper Kamiński