

# **ROZPRAWA DOKTORSKA**

Lek. Hubert Zatorski

## **POTENCJAŁ TERAPEUTYCZNY HORMONÓW INKRETYNOWYCH ORAZ HORMONÓW TKANKI TŁUSZCZOWEJ W PROCESACH ZAPALNYCH PRZEWODU POKARMOWEGO**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Jakub Fichna

Promotor pomocniczy: dr hab. n. med. Maciej Sałaga, prof. uczelni

Łódź 2021



## Streszczenie w języku polskim

Nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ), których głównymi przedstawicielami są choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG), to grupa chorób przewodu pokarmowego o złożonej i nie do końca poznanej patogenezie. W ostatnich latach obserwowany jest stały wzrost zapadalności na te choroby, a mimo dostępności coraz bardziej zaawansowanych metod terapeutycznych leczenie u części pacjentów zawodzi. Dlatego też wciąż poszukiwane są nowe cele farmakologiczne, mogące wpływać na stan zapalny w obrębie jelit. W ostatnich latach szczególną uwagę jako potencjalne cele terapeutyczne zwróciły hormony inkretynowe, które odpowiadają m.in. za stymulację wydzielania insuliny przez komórki trzustki, a także za tempo opróżniania żołądka. Wykazano, że myszy pozbawione receptora dla GLP-1 są bardziej podatne na rozwój stanu zapalnego w mysich modelach chorób zapalnych jelit. Ponadto, wyniki badań *in vivo* sugerują, że bezpośrednia aktywacja receptora dla GLP-1 - przez syntetyczne ligandy - lub zwiększenie stężenia GLP-1 - poprzez zastosowanie inhibitorów enzymu dipeptydylopeptydazy IV (DPP IV), odpowiedzialnego za degradację tej cząsteczki - hamują rozwój stanu zapalnego przewodu pokarmowego w wielu modelach eksperymentalnych.

Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy (ang. peptic ulcer disease, PUD) to jedna z najpowszechniejszych na świecie jednostek chorobowych w obrębie przewodu pokarmowego. Wykazano, że uporczywe objawy choroby znacząco pogarszają jakość życia pacjentów. W patogenezie PUD najważniejszą rolę odgrywa zakażenie *H. pylori* oraz stosowanie leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Jednak w dzisiejszych czasach coraz częściej obserwuje się wzrost zachorowań na PUD niezwiązany z zakażeniem *H. pylori*. Najnowsze doniesienia sugerują wpływ otyłości i hormonów tkanki tłuszczowej na rozwój i przebieg PUD. Tkanka tłuszczowa została uznana w ostatnich latach

za organ endokryny, który wydziela niebagatelną ilość aktywnych biologicznie związków. Jedną z najlepiej poznanych cząsteczek, która budzi zainteresowanie naukowców z uwagi na swoje potencjalne działanie przeciwzapalne, jest adiponektyna i jej receptory AdipoR1 i AdipoR2. W dotychczas przeprowadzonych badaniach wykazano, że poziom adiponektyny był znacząco obniżony u pacjentów ze stanem zapalnym żołądka w porównaniu do osób zdrowych. Dodatkowo wykazano, że u myszy pozbawionych genu dla adiponektyny podanie czynnika wrzodotwórczego powodowało silniejszą reakcję zapalną w porównaniu do grupy kontrolnej.

W ramach rozprawy doktorskiej zbadałem rolę wybranych hormonów inkretynowych i hormonów tkanki tłuszczowej odpowiednio w NChZJ i PUD. Po analizie literatury dotyczącej roli hormonów inkretynowych w patogenezie NChZJ podjąłem się wyjaśnienia zależności pomiędzy poziomem jednego z nich, glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) a nasileniem stanu zapalnego jelit oraz zaburzeniami gospodarki węglowodanowej w mysim modelu NChZJ. Następnie, biorąc pod uwagę obiecujące doniesienia literaturowe na temat wykorzystania receptorów dla adiponektyny jako celu terapeutycznego w stanie zapalnym dążyłem do wyjaśnienia roli tych receptorów w PUD używając mysich modeli tych chorób.

## Streszczenie w języku angielskim

Inflammatory bowel diseases (IBD), which comprises Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), is a group of gastrointestinal diseases with complex and not fully understood pathogenesis. In recent years, a rise in prevalence of IBD is observed and despite the increase in availability of advanced treatment options, some patients fail to achieve clinical remission. Thus, new pharmacological approaches targeting colitis are urgently needed. Lately, incretin hormones responsible for stimulation of insulin secretion by pancreatic cells and gastric emptying gained special attention. It was shown that mice without glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor are more prone to develop colitis in IBD models. Moreover, *in vivo* experiments suggest that direct activation of the GLP-1 receptor through synthetic ligands or increase in GLP-1 levels through inhibition of dipeptidyl peptidase IV (DPP IV), the enzyme responsible for degradation of GLP-1, reduces the inflammatory processes in gastrointestinal tract.

Peptic ulcer disease (PUD) is one of the most common gastrointestinal disorders worldwide. It was shown that patients with more severe symptoms of PUD tend to have a lower quality of life. In the pathogenesis of PUD, a major role is played by *H. pylori* infection and nonsteroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Nevertheless, an increased prevalence of PUD, which is not associated with *H. pylori* infection is observed nowadays. Recent research suggests that obesity and adipose tissue hormones may have impact on the development and course of PUD. In the past decades, adipose tissue was qualified as an endocrine organ, which produces and releases a vast number of different biologically active substances. One of the best studied molecules, which stirs researchers interest due to its anti-inflammatory properties, is adiponectin and dedicated receptors - AdipoR1 and AdipoR2. To date, it has been demonstrated that adiponectin levels are significantly decreased in patients with inflammation

in gastric tissue in comparison to healthy subjects. Moreover, latest research showed that adiponectin-knockout mice, which receive an ulcerogenic agent develop more severe inflammatory reaction compared to control group.

I investigated the role of selected incretin and adipose tissue hormones in IBD and PUD, respectively. After literature review concerning the role of incretin hormones in IBD pathogenesis, I attempted to determine the possible association between one of the incretin hormones, GLP-1 and the intensity of colitis and disturbances of carbohydrates metabolism in a mouse model of IBD. Next, taking into consideration available data on the role of adiponectin receptors as a new therapeutic approach in inflammatory states, I aimed to explain the role of those receptors in PUD by using mouse models of gastric ulcer disease.