

Celem projektu jest ustalenie znaczenia genu WWOX w patogenezie cukrzycy ci owej poprzez jego udział w kontroli metabolizmu glukozy. Aktualnie, gen WWOX znany jest ze wzgl du na swój charakter supresorowy, a utrata lub obni enie jego ekspresji jest obserwowane w wielu typach nowotworów. Jednak badania na myszach pozbawionych genu WWOX wykazały oprócz wyst powania zmian nowotworowych, również zaburzenia metaboliczne, w tym miernie hipoglikemi . Dodatkowo, wyniki eksperymentów przeprowadzonych na linii mysich fibroblastów MEF wykazały, e brak ekspresji WWOX powoduje zahamowanie metabolizmu tlenowego na rzecz beztlenowej glikolizy, co zostało udowodnione przez wykazanie m.in. podwy szonego poziomu mleczanu oraz obni onej ilo ci produkowanego ATP. Co wi cej, pokazano, e WWOX odgrywa rol negatywnego regulatora czynnika odpowiedzi na hipoksj HIF1A, przez co po rednio odpowiada również za kontrol ekspresji genów zaangażowanych w proces glikolizy, których ekspresja jest zależna od czynnika odpowiedzi na hipoksj HIF1A. Nie jest to najprawdopodobniej jedyny mechanizm poprzez który WWOX reguluje procesy metaboliczne komórki. W ród ponad 200 opisanych partnerów WWOX obecne s białka bior ce udział w metabolizmie glukozy, białka stanowi ce genetyczne czynniki ryzyka wyst pienia cukrzycy ci owej oraz czynniki predysponuj ce do rozwoju cukrzycy typu II. Wszystkie te doniesienia pozwalaj na postawienie hipotezy o znaczeniu WWOX w kontroli metabolizmu glukozy.

Jedn z chorób metabolicznych objawiaj c si zaburzeniami tolerancji w glowodanów jest cukrzyca ci owa. W ci y, oporno na insulin jest procesem fizjologicznym, co wynika z potrzeby dostarczenia glukozy do płodu. W przypadku zdrowej ci arnej, wzrost oporno ci na działanie insuliny jest rekompensowany poprzez wydzielanie wi kszej ilo ci insuliny przez komórki trzustki, natomiast u kobiet z cukrzyc ci ow obserwuje si obni enie wydajno ci tego procesu w stosunku do zdrowych ci arnych. Po zako czeniu ci y objawy cukrzycy ust puj , jednak przebycie cukrzycy ci owej siedmiokrotnie podnosi prawdopodobie stwo rozwoju cukrzycy typu II. Kolejnym problemem zwi zanym z hiperglikemi jest efekt niedotlenienia w ło ysku. W pierwszym trymestrze ci y, warunki obni onej zawarto ci tlenu s niezbdne do prawidłowego rozwoju ło yska, natomiast pó niej natlenienie wraca do prawidłowego poziomu. Podwy szona zawarto cukru we krwi przyczynia si natomiast do utrzymywania si warunków hipoksji, co mo e si wi za z zaburzeniami rozwoju płodu. Głównymi czynnikami transkrypcyjnymi aktywowanymi w przypadku warunków niedotlenienia jest rodzina czynników odpowiedzi na hipoksj HIF. W warunkach normalnego natlenienia podjednostka HIF1A jest hydroksylowana i degradowana w proteosomie. Warunki niedotlenienia hamuj ten proces umo liwiaj c stworzenie aktywnego kompleksu o aktywno ci czynnika transkrypcyjnego. Jak ju to zostało wspomniane wcze niej, WWOX jest jednym ze znanych czynników odpowiedzialnych za kierowanie HIF1A w kierunku degradacji, uniemo liwiaj c tym samym ekspresj genów zależnych od czynnika odpowiedzi na hipoksj HIF1A.

**Nasze badania wst pne leukocytów krwi obwodowej pacjentek z cukrzyc ci ow w odniesieniu do grupy kontrolnej zdrowych ci arnych wykazały wzrost poziomu ekspresji WWOX oraz czynnika odpowiedzi na hipoksj HIF1A. Pomimo to, stosunek ekspresji WWOX/HIF1A u pacjentek z cukrzyc ci ow jest niemal e dwukrotnie ni szy w odniesieniu do grupy kontrolnej. Pozwala to sugerowa , e poziom ekspresji WWOX w przypadku cukrzycy ci owej jest zbyt niski, aby efektywnie pełni rol negatywnego regulatora czynnika HIF1A.**

**Cel 1. Celem projektu jest ustalenie ró nic w poziomie ekspresji WWOX w leukocytach krwi obwodowej w przypadku pacjentek z cukrzyc ci ow w stosunku do grupy kontrolnej zdrowych ci arnych.**

**Cel 2. Ustalenie profilu ekspresji genów zaangażowanych w proces glikolizy i rozwój cukrzycy oraz zmian w procesie metabolizmu glukozy w zależno ci od poziomu ekspresji WWOX w modelu komórkowym.**

W pierwszym etapie projektu realizowane b d badania poziomu ekspresji genów WWOX, HIF1A oraz genów zaangażowanych w metabolizm glukozy u pacjentek ze zdiagnozowan cukrzyc ci ow w odniesieniu do grupy kontrolnej zdrowych ci arnych. Kolejnym etapem projektu jest stworzenie modelu komórkowego warunków panuj cych w ło ysku kobiet z cukrzyc ci ow . W tym celu linia komórkowa ludzkich fibroblastów b dzie poddana hodowli w warunkach hiperglikemii i hipoksji. Dodatkowo, w celu okre lenia roli WWOX w odpowiedzi komórki na ww. warunki, komórki zostan poddane transdukcji wektorem wirusowym w celu wyciszenia lub podniesienia poziomu jego ekspresji. Uzyskanie stabilnych wariantów linii z ró nym poziomem ekspresji WWOX pozwoli na zbadanie ró nic w metabolizmie glukozy pomi dzy nimi, ustalenie preferowania tlenowego b d beztlenowego wykorzystywania glukozy przez komórki . Badane b d również zmiany poziomu ekspresji genów zaangażowanych w proces metabolizmu glukozy i stanowi cych czynniki ryzyka wyst pienia cukrzycy. Cz z nich jest jednocze nie partnerami WWOX, co wiadczy o jego potencjalnie znacz cej roli w patogenezie cukrzycy ci owej.