

Pomimo zintensyfikowanych wysiłków wielu grup naukowców, którzy nieustannie poszukują mechanizmów związanych z patogenezą zaburzeń metabolicznych, cukrzyca typu 2 jako choroba wielosystemowa zdążyła już uzyskać miano pandemii. Otyłość i cukrzyca typu 2 to obecnie jedne z największych wyzwań stawianych zdrowiu publicznemu na całym świecie. Patogenezę cukrzycy typu 2 charakteryzuje współistnienie dwóch podstawowych efektów patofizjologicznych: spadek wrażliwości na insulinę w tkankach obwodowych oraz zaburzenie w wydzielaniu tego hormonu, będące konsekwencją dysfunkcji komórek β trzustki. Dotychczasowe doniesienia naukowe wyraźnie wskazują na niekorzystne działanie wysokich stężeń nasyconych kwasów tłuszczowych, które podczas długotrwałej ekspozycji prowadzą do dysfunkcji komórek β , objawiającej się nie tylko zaburzeniami zdolności sekrecyjnych i morfologii wysp trzustkowych, ale również zmniejszoną zdolnością proliferacji oraz postępującą apoptozą komórek β .

Wewnątrzkomórkowa homeostaza lipidowa odzwierciedla rzeczywisty stan pomiędzy syntezą a konsumpcją kwasów tłuszczowych. Komórki-przede wszystkim adipocyty- wykształciły zdolność formowania specjalnych kompartmentów dedykowanych gromadzeniu lipidów, tzw. kropli lipidowych (z ang. *lipid droplets*-LD). W stanie fizjologicznym, akumulacja nadmiaru kwasów tłuszczowych w lipidach neutralnych (triacylglicerole, estry cholesterolu), powiązana ze wzrostem LD wiąże się dostarczaniem substratów dla wielu procesów metabolicznych. Natomiast w stanach patologicznych, takich jak utrzymująca się otyłość, zwiększona liczebność kropli lipidowych została zaproponowana jako mechanizm obronny komórek β przed lipotoksycznością.

Z uwagi na specyfikę działania, komórki β dysponują bardzo ograniczoną zdolnością do wewnątrzkomórkowego składowania zapasu związków lipidowych. Desaturaza stearoilo-CoA 1 (ang. *stearoyl-CoA desaturase 1*, *SCD1*) jest enzymem katalizującym reakcję syntezy jednonienasyconych kwasów tłuszczowych. Wyniki badań uzyskane na komórkowych i zwierzęcych modelach cukrzycy jednoznacznie wskazują na pozytywne znaczenie deficytu desaturazy SCD1 ochronie przed otyłością i wieloma aspektami syndromu metabolicznego. Niemniej jednak, zupełnie przeciwna sytuacja, czyli zwiększony poziom białka SCD1 jest wskazany w przywróceniu prawidłowego działania komórek β trzustki. Nasze wcześniejsze badania wykazały, że inhibicja SCD1 istotnie zmniejsza tempo wywołanej kwasami tłuszczowymi autofagii [Janikiewicz et al.2015]. Dotychczas brak jest natomiast danych dotyczących funkcjonalnych zależności pomiędzy SCD1 a dynamiką procesów związanych z kształtowaniem i aktywnością LD w indukowanej przez lipidy dysfunkcji komórek β . Stąd też głównym celem projektu jest określenie komórkowych i molekularnych mechanizmów związanych z zależną od SCD1 biogenezą, kompozycją i regulacją metabolizmu kropli lipidowych dla funkcjonowania komórek β w stanie fizjologicznym i w cukrzycy typu 2.

Z zastosowaniem szerokiego wachlarza metod z zakresu metabolomiki, genomiki i biologii molekularnej określimy rolę enzymu SCD1 w regulacji procesów odpowiedzialnych za biogenezę i utrzymanie prawidłowej homeostazy w kroplach lipidowych, których akumulacja jest indukowana przez kwasy tłuszczowe. Badania te obejmą m.in.: analizę lokalizacji SCD1 na kroplach lipidowych, obserwację morfologii i dynamiki kropli, analizę ich wewnątrzkomórkowej dystrybucji oraz analizę kompozycji fosfolipidów błonowych i lipidów neutralnych stanowiących komponenty składowe kropli lipidowych. Z kolei badania nad potencjalnym udziałem SCD1 w regulacji metabolizmu kropli lipidowych i uwalniania ich zawartości we wzajemnej interakcji mitochondriów uwzględnią następujące doświadczenia: pogłębioną analizę biochemiczną efektorów metabolizmu (lipoliza, lipogeneza), analizę markerów lipofagii; analizę szlaku syntezy fosfatydylocholiny, analizę mitochondrialnego potencjału błonowego; analizę genomu mitochondrialnego; analizę mediatorów podziału i degradacji mitochondriów.

Nowatorski charakter projektu przyniesie istotny rozwój wiedzy na temat funkcjonalnego znaczenia SCD1 w regulacji właściwości kropli lipidowych i ich homeostazy w prawidłowej fizjologii komórek β , oraz dla ich ochrony przed lipotoksycznością, stanowiąc tym samym punkt zwrotny dla nieprzerwanie trwających poszukiwań skutecznej terapii przeciwcukrzycowej.