

Modyfikacje epigenetyczne genów szlaku insulinowego oraz ich rola w indukcji insulinooporności związanej z otyłością

Insulinooporność (IR) oraz rozwijająca się w jej następstwie cukrzyca typu 2 (T2D) pozostają wiodącym problemem współczesnej cywilizacji. W patogenezie tych zaburzeń kluczowa rola przypada otyłości, która stała się współczesną chorobą cywilizacyjną. Badania ostatnich lat dokumentują funkcjonalną zależność pomiędzy otyłością a hipermetylacją DNA w obrębie promotorów genów regulujących wrażliwość na insulinę. Liczne doniesienia literaturowe dokumentują także zależność pomiędzy otyłością a rozwojem insulinooporności poprzez modyfikacje histonów, jednakże większość doniesień literaturowych dotyczy modeli zwierzęcych.

Na podstawie naszych wcześniejszych ustaleń, najsilniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju insulinooporności jest BMI (OR 5,21). Wyniki wstępne sugerują, że mechanizmem indukcji insulinooporności mogą być zmiany w epigenomie zachodzące w otyłości. Wstępna ocena wskazuje wpływ hipermetylacji genomowego DNA na ryzyko rozwoju insulinooporności z OR 2,09. Celem projektu jest ocena zmian zachodzących w tkance tłuszczowej, związanych z indukcją insulinooporności poprzez modyfikacje w epigenomie, mających miejsce w otyłości.

W rozwoju IR, oraz konsekwentnie T2D, szczególną rolę przypisuje się trzewnej tkance tłuszczowej. Jednakże nadmiar podskórnej tkanki tłuszczowej także niesie ryzyko rozwoju oporności na insulinę. Z tego względu w przedstawionym projekcie autorzy zbadają różnice metaboliczne oraz molekularne w obu typach tkanek, mające znaczenie w indukcji insulinooporności. Szereg zaplanowanych analiz związanych z metylacją DNA oraz modyfikacjami histonów pozwoli określić różnice metaboliczne tych dwóch typów tkanek oraz ich udział w rozwoju insulinooporności. Przede wszystkim jednak projekt ma na celu określić zmiany epigenetyczne zachodzące w obu typach tkanek tłuszczowych u ludzi otyłych i ich związek z indukcją oporności na insulinę.

Szereg zaplanowanych doświadczeń prowadzonych *in vitro* na ludzkich preadipocytach potwierdzi udział modyfikacji epigenetycznych w indukcji insulinooporności oraz pozwoli określić mechanizm oraz czynniki, które powodują zmiany w epigenomie, prowadząc tym samym do indukcji oporności na insulinę.

Wyniki powstałe po realizacji projektu niewątpliwie przyczynią się do poszerzenia wiedzy rozwoju oporności na insulinę w otyłości. Obecnie brak jest skutecznych metod przełamania insulinooporności, a leczenie w głównej mierze polega na stymulacji wydzielania insuliny, a w ostateczności insulinoterapii. Z klinicznego punktu widzenia odroczenie, a nawet odstąpienie insulinoterapii dla niektórych pacjentów jest zbawienne i odracza w czasie powstawanie licznych powikłań, głównie ze strony naczyniowej. Z powyższego powodu poszukiwanie alternatywnych metod leczenia oporności na insulinę jest niezwykle ważne. W przekonaniu autora uzyskane wyniki pozwolą, w przyszłości, na opracowanie skutecznych metod leczenia insulinooporności z użyciem czynników o aktywności epigenetycznej.