

Według danych szacunkowych IDF (*International Diabetes Federation*), w roku 2035 na całym świecie będzie chorych na cukrzycę już ok. 590 milionów osób. Bardzo znaczny odsetek tych przypadków stanowi cukrzyca typu 2 (i towarzysząca jej insulinooporność), często prowadząc do śmierci w wyniku różnych powikłań, głównie ze strony układu sercowo-naczyniowego. Co wydaje się szczególnie interesujące a zarazem intrygujące, u osób szczególnie długowiecznych (w wieku co najmniej 100 lat) obserwuje się niespodziewanie obniżony poziom oporności na insulinę. Może to sugerować, iż osoby dożywające wyjątkowo długiego wieku mogą być w jakiś szczególny sposób chronione przed postępującym obniżaniem się aktywności szlaku sygnałowego insulinowego, który – zgodnie z wynikami wielu badań – może pełnić istotną rolę w regulacji długości życia. Ponadto, wciąż nierozwiązanym zagadnieniem jest relacja przyczynowo-skutkowa pomiędzy procesem starzenia a rozwojem insulinooporności i cukrzycy. Innymi słowy, czy starzenie prowadzi do niewrażliwości na insulinę wraz z jej konsekwencjami czy to zaburzenia aktywności szlaku insulinowego prowadzą do przyspieszonego starzenia się organizmów żywych. Także coraz częściej postuluje się istnienie związku pomiędzy łagodnym (podprogowym) przewlekłym stanem zapalnym (*chronic low-grade inflammation*), a podwyższoną częstością występowania chorób związanych z wiekiem (*age-related diseases*) m.in. nowotworów złośliwych czy cukrzycy typu 2. Powstaje zatem pytanie czy ww. podprogowy przewlekły stan zapalny jest przyczyną czy może skutkiem starzenia się organizmu i pojawienia się chorób związanych z wiekiem. Powszechnie także wiadomo, iż nadmiar tkanki tłuszczowej, zwłaszcza tkanki trzewnej (odpowiedzialnej za tzw. ‘otyłość brzuszną’) prowadzi do wielu niekorzystnych następstw, jak np. rozwój nadciśnienia tętniczego, insulinooporności, cukrzycy typu 2, choroby wieńcowej czy zawału serca. Może też prowadzić do znacznego ograniczenia aktywności ruchowej. A zatem, redukcja zawartości tłuszczu w organizmie powinna zgodnie z przewidywaniami prowadzić do odwrócenia tej niekorzystnej tendencji i powodować np. zwiększoną insulinooporność, zmniejszone ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego, cukrzycy typu 2 czy zawału serca oraz wydłużenie długości życia. I takie efekty faktycznie są najczęściej obserwowane. Okazało się jednak, iż w niektórych przypadkach, zwiększona zawartość tkanki tłuszczowej może niespodziewanie sprzyjać utrzymaniu dobrego zdrowia. I przeciwnie, chirurgiczne usunięcie „złej” tkanki tłuszczowej trzewnej może paradoksalnie prowadzić do niekorzystnych zmian w organizmach żywych. Mianowicie, dwa rodzaje karłowatych myszy: 1) Ames dwarf (*df/df*) [z brakiem produkcji hormonu wzrostu (GH)] oraz 2) GHRKO (*growth hormone receptor knockout*) [z wyłączeniem genu dla receptora GH i opornością na ten hormon] żyją znacznie dłużej niż myszy normalne (N), wykazują niższe osoczowe stężenie insuliny i są bardziej insulinooporne w porównaniu do grupy kontrolnej, pomimo – co szczególnie należy podkreślić - zwiększonej zawartości tkanki tłuszczowej. Co więcej, chirurgiczne usunięcie tkanki tłuszczowej trzewnej (VFR) u myszy *df/df* i GHRKO prowadzi niespodziewanie do rozwoju insulinooporności i nietolerancji glukozy. W związku z tym, celem proponowanych badań będzie ocena mechanizmów wpływających na pojawienie się korzystnych zmian w zakresie funkcji tkanki tłuszczowej, które mogą prowadzić do przedłużenia długości życia, zdrowego starzenia się (*healthy aging*) wraz z jednoczesnym opóźnieniem wystąpienia tego nieuchronnego procesu. Proponowane badania mają charakter pionierski i nowatorski albowiem jak dotąd nie badano udziału GH w regulacji mechanizmów prowadzących do ujawnienia się korzystnych zmian w zakresie funkcji tkanki tłuszczowej białej trzewnej i podskórnej (*white adipose tissue; WAT*) w warunkach znacznie obniżonej aktywności szlaku sygnałowego somatotropinowego, z wykorzystaniem unikatowego zwierzęcego modelu doświadczalnego, tj. myszy Ames dwarf. Ponadto, zostanie oceniony także stopień intensywności stanu zapalnego w obrębie tkanki tłuszczowej myszy *df/df*. W projekcie planowane jest podawanie: 1) egzogenego GH u myszy Ames i myszy N w celu pobudzenia osi GH-IGF-I oraz 2) streptozotocyny (STZ) – antybiotyku o działaniu cytostatycznym, prowadzącego do wywołania insulinooporności i zwiększenia stężenia glukozy w surowicy krwi, jednak bez jednoczesnej zmiany stężenia GH. Po przeprowadzeniu ww. doświadczeń planowane jest wykonanie: 1) analizy populacji komórkowych w zakresie makrofagów i multipotencjalnych komórek macierzystych pochodzących ze zrębu tkanki tłuszczowej w tkance tłuszczowej trzewnej i podskórnej przy zastosowaniu metod cytometrii przepływowej i immunohistochemicznej, 2) analizy genowej w homogenatach tkanki tłuszczowej z zastosowaniem metody real-time PCR i PCR Arrays oraz metody sekwencjonowania, a także 3) hodowli *in vitro* pre-adipocytów z makrofagami w celu oceny jak ich wzajemna interakcja może wpłynąć na poziom ekspresji genów jak również na status pro- lub antyzapalny w pre-adipocytach w trakcie ich różnicowania się w adipocyty. A więc, dokładna analiza mechanizmów zachodzących w obrębie tkanki tłuszczowej może poszerzyć naszą wiedzę na temat zmian zachodzących w trakcie procesu starzenia, przyczyniając się do wdrażania coraz skuteczniejszej profilaktyki i terapii (w tym terapii genowej) i do dalszego rozwoju gerontologii, geriatry, endokrynologii, diabetologii i fizjologii.