

Insulinooporność, czyli zmniejszona odpowiedź biologiczna na insulinę, jest ściśle związana z otyłością i predysponuje do wystąpienia cukrzycy typu 2, chorób sercowo-naczyniowych, neurodegeneracyjnych i wielu innych schorzeń. Mięśnie szkieletowe są najważniejszym miejscem działania insuliny w organizmie, w stanie insulinooporności obserwuje się zaburzenia metabolizmu glukozy w mięśniach. Pomimo wielu badań, molekularne mechanizmy odpowiedzialne za rozwój insulinooporności nie są dobrze poznane. Poszukuje się nowych czynników regulujących wrażliwość mięśni na insulinę.

Mięśnie szkieletowe są tkanką o bardzo dużej zdolności regeneracyjnej, dzięki obecności mięśniowych komórek macierzystych, zwanych komórkami satelitarnymi. Wykazano, że insulinooporność łączy się ze zmniejszonym potencjałem miogenezy, czyli tworzenia tkanki mięśniowej. W naszych wcześniejszych badaniach, prowadzonych w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka, ocenialiśmy ekspresję genów w mięśniu obszernym bocznym uda metodą analizy mikromacierzy u młodych zdrowych osób w zależności od stopnia wrażliwości tkanek na insulinę. Stwierdziliśmy, że wśród genów, których ekspresja w największym stopniu różni się między grupami osób z wysoką i niską wrażliwością na insulinę, znajdują się właśnie geny kodujące nowe czynniki związane z miogenezą.

Celem projektu jest ocena roli nowych czynników transkrypcyjnych oraz receptorów importu jądrowego regulujących proces miogenezy w patogenezie insulinooporności u osób z grup ryzyka cukrzycy typu 2.

Badaniem zostanie objętych 45 osób: 15 zdrowych osób z prawidłową masą ciała (wskaźnik masy ciała, BMI pomiędzy 19 a 25 kg/m<sup>2</sup>, grupa kontrolna) i prawidłową tolerancją glukozy; 15 otyłych osób z prawidłową tolerancją glukozy oraz 15 otyłych osób z upośledzoną tolerancją glukozy i/lub nieprawidłową glikemią na czczo. Badane grupy zostaną dobrane pod względem płci i wieku. Do projektu zakwalifikowane zostaną osoby które wyrażą świadomą pisemną zgodę na udział w badaniu. Wrażliwość na insulinę zostanie zmierzona metodą klamry hiperinsulinemicznej normoglikemicznej. Przed badaniem klamry zostanie wykonana biopsja mięśnia obszernego bocznego uda. Część materiału z biopsji zostanie zabezpieczona w celu izolacji mRNA i białka. Pozostała część zostanie przeznaczona do hodowli komórkowych.

Pierwsza część badania obejmować będzie hodowlę linii mioblastów L6, w których przeprowadzimy wyciszenie każdego z badanych genów na etapie mioblastów oraz (oddzielnie) na etapie miotub, celem dokładnego poznania mechanizmów ich działania na wrażliwość na insulinę. Oceniony zostanie wzrost hodowli oraz parametry metabolizmu glukozy. Następnie w materiale uzyskanym z biopsji mięśnia zostanie wykonana analiza ekspresji genów, wyniki zostaną odniesione do wrażliwości na insulinę. Przeprowadzona zostanie również hodowla komórek satelitarnych mięśni szkieletowych z części materiału pobranego w czasie biopsji w celu potwierdzenia wyników uzyskanych na mioblastach L6.

Projekt może przyczynić się do udowodnienia roli nowych czynników w patogenezie insulinooporności, jak również do poznania patomechanizmu ich działania. Wyniki projektu mogą pozwolić na opracowanie nowych rozwiązań terapeutycznych w celu zapobiegania i leczenia chorób związanych z insulinoopornością.