

Popularnonaukowe streszczenie projektu

Otyłość jest jednym z głównych problemów zdrowia publicznego na całym świecie, który zwiększa ryzyko wystąpienia nadciśnienia, chorób układu krążenia, cukrzycy typu 2 oraz nowotworów. Co więcej, staje się coraz częstszą przyczyną zgonów, rocznie z powodu powikłań otyłości umiera ok. 2,8 miliona dorosłych. Niestety, od kilkudziesięciu lat w wielu krajach obserwuje się wzrost częstości występowania nadwagi i otyłości również u dzieci i młodzieży. Skalę problemu otyłości odzwierciedla obserwowany w ostatnich latach wzrost liczby operacji bariatrycznych. W 2014 roku WHO opublikowało, że 39% światowej populacji ludzi dorosłych jest dotkniętych nadwagą, a 13% otyłością.

W świetle powyższych danych podstawowym celem projektu jest ocena możliwości zahamowania rozwoju nadmiernej akumulacji lipidów w tkance tłuszczowej u osób otyłych. Szczegółowe analizy dotyczyć będą regulacji wewnątrzkomórkowego szlaku odpowiedzialnego za translokację białkowych transporterów substratów energetycznych do błony komórkowej, co warunkuje odpowiedni napływ w/w do wnętrza adipocytów. Kluczowym jest ocena roli białek AS160/TBC1D4 oraz TBC1D1 w regulacji ekspresji białkowych transporterów kwasów tłuszczowych zarówno w trzewnej jak i podskórnej tkance tłuszczowej osób otyłych. Dane literaturowe wskazują jednoznacznie, że białka te regulują dokomórkowy transport glukozy poprzez proces translokacji transporterów GLUT4 z przedziałów wewnątrzkomórkowych do błony komórkowej. Stosunkowo zaś niedawno wykazano, iż w analogiczny sposób transportery kwasów tłuszczowych (FAT/CD36, FABPm i FATPs) ulegają przemieszczaniu do błony komórkowej, zwiększając dokomórkowy napływ tych związków. Co więcej wydaje się, że pierwotną przyczyną otyłości jest wzmożony, przekraczający możliwości oksydacyjne mitochondriów, transport długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCFA). Skutkiem długo utrzymującej się przewagi napływu kwasów tłuszczowych nad ich utlenianiem jest nadmierna akumulacja lipidów głównie we frakcji triacylogliceroli (TAG), diacylogliceroli (DAG) oraz ceramidów (CER). Związki te, w tym m.in. DAG i CER w sposób bezpośredni interferują z insulinowym szlakiem przekąźnictwa sygnału prowadząc do rozwoju insulinooporności. Dodatkowo w niniejszym projekcie przeprowadzona zostanie analiza zależności pomiędzy zawartością białkowych transporterów kwasów tłuszczowych oraz zawartością wybranych kluczowych frakcji lipidowych, tj. TAG, DAG i CER nie tylko u pacjentów, ale także w hodowlach komórkowych pierwotnych adipocytów. Kluczowym aspektem proponowanych badań będzie ocena roli TBC1D4 oraz TBC1D1 w regulacji całkowitej, błonowej oraz mitochondrialnej ekspresji białkowych transporterów kwasów tłuszczowych w pierwotnych adipocytach. Zostaną one wyizolowane z trzewnej i podskórnej tkanki tłuszczowej otyłych pacjentów z oraz bez zespołu metabolicznego. Wyżej wymienione zmienne zostaną porównane z odpowiadającymi im parametrami w grupie kontrolnej, pacjentów leczonych chirurgicznie ($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$). Rola białek regulatorowych określona zostanie poprzez wyciszenie ekspresji genów TBC1D4 i TBC1D1 metodą siRNA.

Wartym podkreślenia jest fakt, iż powyższe badania poza oryginalnością, cechują się także dużym potencjałem aplikacyjnym. Potwierdzenie roli białek AS160/TBC1D4 oraz TBC1D1, jako regulatorów procesu translokacji w/w transporterów kwasów tłuszczowych otworzyłoby nowe horyzonty dla terapeutycznej regulacji dokomórkowego transportu LCFA, co może przyczynić się do ograniczenia ich dokomórkowego napływu, a tym samym zahamowania nadmiernej akumulacji lipidów w adipocytach i rozwoju otyłości.