

Aneksyny jako znaczniki nieprawidłowego funkcjonowania komórek śródbłonka naczyniowego w warunkach w insulinooporności indukowanej *in vitro*

1. Cel projektu

Cukrzyca typu 2 jest chorobą cywilizacyjną, ale przyczyny jej powstawania są nadal niejasne. Wynika to z faktu, że jest to choroba metaboliczna, w której dochodzi do nieprawidłowego funkcjonowania wielu genów. Jednym z czynników wpływających na rozwój tej choroby jest otyłość. Ważnym hormonem uczestniczącym w regulacji masy ciała jest adiponektyna. Białko to wpływa na transport cholesterolu z komórek. Jej niski poziom w osoczu u osób z cukrzycą typu 2 może prowadzić do rozwoju niedoczynności śródbłonka. Wykazano, że w monocytach adiponektyna wpływa na redukcję zawartości aneksyny A6 (AnxA6), inhibitora wydzielania cholesterolu z komórki. Stwierdzono, że wysoki poziom AnxA6 towarzyszy wzrostowi indeksu masy ciała u osób otyłych i zahamowaniu transportu cholesterolu z komórek. Celem niniejszego projektu jest weryfikacja hipotezy, że aneksyny, wśród nich AnxA6, wpływają na zaburzenia transportu cholesterolu z komórki i jego nadmierne gromadzenia się w komórce, co przyczynia się do nieprawidłowego funkcjonowania śródbłonka naczyń i rozwoju insulinooporności poprzedzającej rozwój cukrzycy typu 2. Wyniki wielu badań prowadzonych w różnych laboratoriach na świecie wskazują, że aneksyny mogą pełnić w komórce różne funkcje, między innymi uczestniczyć w transporcie pęcherzykowym w komórce, szczególnie w transporcie cholesterolu.

2. Badania podstawowe

W badaniach wykorzystamy komórki linii HUVEC pochodzące ze śródbłonka pępowiny człowieka komórki linii EA.hy926 śródbłonka naczyń oraz komórki śródbłonka mikronaczyń HMEC. W wymienionych liniach komórkowych wywołamy zjawisko insulinooporności przez suplementację medium hodowlanego palmitynianem. W wymienionych liniach komórkowych zbadamy rozmieszczenie i syntezę aneksyn, przeprowadzimy charakterystykę przedziału endosomów, gdzie magazynowany jest cholesterol, scharakteryzujemy szlaki sygnałowe, w których uczestniczy białkowa kinaza C, fosfolipazy C i D oraz białka Ras, a także zbadamy mechanizm oddziaływania aneksyn z cholesterolem. W wymienionych liniach komórkowych doprowadzimy do wzrostu lub obniżenia poziomu wybranych aneksyn w celu zbadania wpływu takiego zabiegu na transport i magazynowanie cholesterolu.

3. Powody podjęcia badań

Obecnie nie ulega wątpliwości, że insulinooporność i cukrzyca typu 2 jest przede wszystkim chorobą wynikającą z zaburzeń metabolizmu lipidów, a zbyt wysoki poziom cukru we krwi u osób cierpiących na tę chorobę jest następstwem wzrostu poziomu cholesterolu, a w konsekwencji insulinooporności tkanek i narządów obwodowych, w tym mięśni szkieletowych i wątroby. Taki punkt widzenia zmienił poglądy na strategię terapeutyczne stosowane w leczeniu tej choroby. Wydaje się, że wczesne zwalczanie insulinooporności poprzez zmniejszanie wewnątrzkomórkowych depozytów lipidowych odpowiedzialnych za brak komórkowej odpowiedzi na insulinę stwarza szansę na opóźnienie lub powstrzymanie postępów choroby. Przewidujemy, że wyniki zaplanowanych w niniejszym projekcie badań okażą się w przyszłości użyteczne nie tylko w określeniu biologicznych funkcji aneksyn, ale przede wszystkim molekularnych mechanizmów leżących u podstawy cukrzycy typu 2 związanych z nieprawidłowym transportem, magazynowaniem i metabolizmem cholesterolu. Mamy nadzieję, że nasz projekt pozwoli zidentyfikować i wybrać nowe podejścia terapeutyczne w zapobieganiu rozwojowi cukrzycy typu 2, jednej z powszechnych chorób cywilizacyjnych.