

Dysfunkcja wysp trzustkowych w cukrzycy typu 2 - rola kwasów tłuszczowych i mechanizmów epigenetycznych w utrzymaniu tożsamości komórek α i β trzustki

Cukrzyca typu 2 (T2D) jest chorobą charakteryzującą się podwyższonym poziomem glukozy we krwi. Utrzymanie prawidłowego poziomu glukozy w osoczu krwi jest regulowane przez hormony - insulinę wydzielaną przez komórki β trzustki i glukagon wydzielany przez komórki α trzustki. Otyłość jest jednym z głównych czynników ryzyka rozwoju T2D. W świetle najnowszych badań, zaburzenia regulacji ekspresji genów w wyspach trzustkowych u osób otyłych, wywołane poprzez zmiany epigenetyczne, mogą być kluczowe dla wyjaśnienia mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój dysfunkcji komórek α i β u chorych na T2D. Doniesienia ostatnich lat wskazują, że utrzymanie prawidłowej funkcji i tożsamości komórek endokrynnych w obrębie wysp trzustkowych jest zależne od stabilnej ekspresji czynników transkrypcyjnych. Zamiany ekspresji tych czynników mogą w efekcie prowadzić do utraty tożsamości i funkcji wydzielniczych przez komórki α i β oraz ich odróżnicowania.

Desaturaza stearylo-CoA 1 (SCD1), jest enzymem, którego udział w metabolizmie kwasów tłuszczowych i rozwoju chorób związanych z otyłością został już udokumentowany. Nasze wyniki wstępne sugerują również, że aktywność SCD1 w komórkach wysp trzustkowych może być kluczowa dla zachowania ich funkcjonalnej tożsamości. W związku z powyższym, w proponowanym projekcie określimy rolę SCD1 w utrzymaniu tożsamości komórek wydzielających insulinę i glukagon w wyspach trzustkowych. Sformułowana przez nas hipoteza badawcza zakłada, że SCD1 wpływa na ekspresję czynników transkrypcyjnych zaangażowanych w utrzymanie tożsamości komórek α i β trzustki poprzez mechanizmy epigenetyczne (metylację DNA).

By zweryfikować wyżej opisaną hipotezę badawczą, nasze badania zostaną przeprowadzone *in vitro* na liniach komórkowych komórek α i β trzustki oraz *in vivo* z wykorzystaniem unikalnego modelu myszy z nokautem genu *Scd1*. Zwierzęta będą dodatkowo karmione dietą wzbogaconą w tłuszcz, w celu wywołania stanu lipotoksyczności charakterystycznego dla rozwoju otyłości i T2D. Eksperymenty przeprowadzimy z wykorzystaniem szerokiego zakresu metod biochemicznych i biologii molekularnej. W ramach projektu określimy wpływ aktywności SCD1 na: (1) zachowanie funkcji wydzielniczych wysp trzustkowych (w tym ilość i jakość granul sekrecyjnych), (2) masę komórek wydzielających insulinę i glukagon w ich obrębie oraz, (3) zależną od metylacji DNA, ekspresję czynników transkrypcyjnych zaangażowanych w utrzymanie tożsamości przez komórki α i β . Zaplanowane przez nas eksperymenty pozwolą również na identyfikację potencjalnie występujących oznak odróżnicowania komórek α i β .

Wiedza pozyskana podczas realizacji projektu znacząco przyczyni się do poznania molekularnych mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój T2D u ludzi otyłych, jak również, jeśli nasza hipoteza badawcza się potwierdzi, pozwoli na określenie nowej funkcji SCD1 w wyspach trzustkowych.