

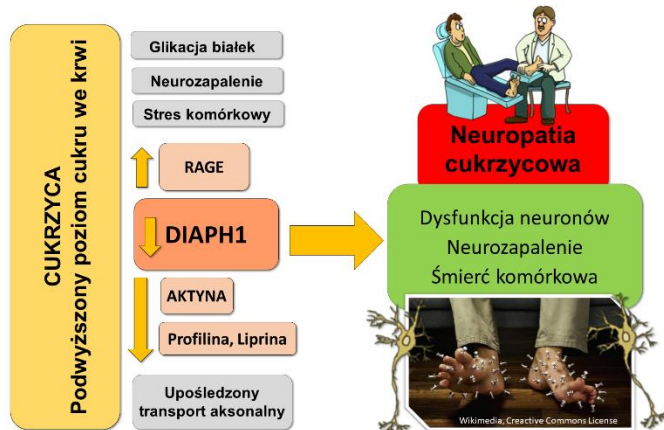
Rola sygnalizacji Diaph1 w patogenezie neuropatii cukrzycowej

W niniejszym projekcie, planujemy określić rolę Diaph1 (Diaphanous 1) w neuropatii cukrzycowej – jednym z najczęściej spotykanych powikłań cukrzycy, dotykających od 30 do 70% wszystkich chorych na cukrzycę na świecie. Neuropatia cukrzycowa jest najczęstszą przyczyną owrzodzeń i amputacji stóp i przyczynia się do poważnych zaburzeń czuciowo-ruchowych i obniżoną jakość życia u tysięcy pacjentów z cukrzycą na całym świecie. W 2011 całkowite roczne nakłady leczenia osób chorych na cukrzycę i powikłania cukrzycowe w krajach Unii Europejskiej szacowano na 90 mld EUR, z tendencją zwyżkową. Jak dotąd, pomimo intensywnych badań, nie udało się stworzyć spójnego obrazu przyczyn tej choroby. Obecnie uważa się, że zmiany neurodegeneracyjne, które występują w nerwie cukrzycowym, wynikają z wielu nakładających się procesów, takich jak zwiększone zapalenie, zwiększony stres oksydacyjny, glikacja białek i upośledzenie transportu aksonalnego i wskazują na Diaph1 i RAGE jako potencjalne czynniki przyczyniające się do powstania neuropatii, a także potencjalne cele w leczeniu tego schorzenia.

Diaph1 należy do rodziny formin z grupy Rho-GTPaz i jest zaangażowane w proces modyfikacji struktury aktyny oraz regulacji mikrotubuliny. Diaph1 po raz pierwszy opisano jako liganda RAGE w 2007 i od tego czasu podejmowane są intensywne próby określenia roli sygnalizacji Diaph1 i RAGE w układzie nerwowym. Do chwili obecnej niejasne pozostają szczegółowe mechanizmy udziału RAGE i Diaph1 w procesach neurozwyrodnieniowych, jednak badania wskazują, że ekspresja Diaph1 może być ściśle skorelowana z nadmierną glikacją białek i stanem zapalnym wywołanym przez RAGE, wpływając na transport aksonalny i przyczyniając się do rozwoju zmian neuropatologicznych u w nerwach obwodowych osób chorych na cukrzycę.

W niniejszym wniosku, w oparciu o dane literaturowe oraz na podstawie wyników naszych własnych badań, wysunęliśmy hipotezę, iż długotrwała, utrzymująca się hiperglikemia (podwyższony poziom cukru) powoduje związane z RAGE neurozapalenie i stres komórkowy jednocześnie obniżając ekspresję Diaph1, powodując glikację białek cytoszkieletu, tym samym wpływając ujemnie na cytoszkielet aktynowy i upośledzając transport aksonalny w nerwie cukrzycowym, prowadząc do rozwoju neuropatii cukrzycowej.

Przewidujemy, że pojedyncza delecja genu kodującego Diaph1 wpłynie na patogenezę neuropatii cukrzycowej, przyspieszając pojawienie tego schorzenia; przyspieszenie to może zostać zmniejszone u myszy z podwójną delecją genów Diaph1 oraz RAGE. Aby przetestować tę hipotezę, zastosujemy podejście translacyjne i zbadamy zarówno próbki od pacjentów z cukrzycą, jak i od mysiego modelu cukrzycy. W pierwszej fazie projektu zbadamy poziom ekspresji Diaph1, RAGE, białek cytoszkieletowych oraz markerów stresu zapalnego i oksydacyjnego na poziomie tkanek w określonych punktach czasowych w przebiegu schorzenia, natomiast w drugiej fazie przetestujemy naszą hipotezę w pierwotnych hodowlach komórkowych obserwując zmiany w strukturze i funkcjonowaniu neuronów w przebiegu eksperymentu. Uważamy, że podwójna rola Diaph1 - jako modulatora białek cytoszkieletu i partnera wiążącego RAGE, czyni tę cząsteczkę szczególnie interesującą w badaniach nad zmianami neuronalnymi związanymi z cukrzycą. Rozszyfrowanie dokładnej roli przekazywania sygnałów przez Diaph1 w neuropatii cukrzycowej może stać się kamieniem milowym w naszym podstawowym rozumieniu mechanizmów regulujących procesy neurozwyrodnieniowe, pomagając nam określić nieznane wcześniej molekularne powiązania między złożonymi szlakami sygnałowymi zaangażowanymi w dysfunkcję neuronalną u pacjentów z cukrzycą i stawiając pierwszy krok w kierunku skutecznej profilaktyki i zapobiegania tego i podobnych zaburzeń neurodegeneracyjnych.



Rycina 1. Długotrwały wzrost poziomu cukru we krwi, cecha charakterystyczna cukrzycy, prowadzi do licznych zmian fizjologicznych, wpływających na szereg tkanek w naszym ciele i jeśli nie są leczone, prowadząc do ich nieprawidłowego działania. Nerwy obwodowe należą do najbardziej podatnych na hiperglikemią struktur, dotkniętych długotrwałą cukrzycą. Objawami dysfunkcji nerwów obwodowych są mrowienie, drętwienie, utrata czucia, ból, a w najcięższych przypadkach niepełnosprawność ruchowa. Na poziomie molekularnym odnotowuje się równoczesny wzrost ekspresji prozapalnych i komórkowych czynników stresowych, takich jak RAGE i zmniejszenie stężenia fizjologicznych regulatorów, takich jak Diaph1 i pokrewne białka cytoszkieletowe. Długotrwałe nagromadzenie zmian patologicznych

prowadzi do nieodwracalnego uszkodzenia nerwów i neuropatii cukrzycowej.