

Odżywianie, epigenetyka i choroby – Wpływ diety ketogenicznej i beta-hydroksymaślanu na kluczowe sygnatury kodu histonowego. Analiza ich potencjalnych wartości w zaburzeniach metabolicznych

Choroby układu krążenia, w tym cukrzyca typu 2, na którą cierpi około 90% diabetyków, zajmują pierwsze miejsce listy chorób cywilizacyjnych światowej Organizacji Zdrowia (WHO). U podłoża cukrzycy typu 2 leży nadwaga i otyłość, szczególnie brzuszna, oraz związane z nimi zaburzenia metaboliczne. Komórki trzustki produkują insulinę, której działanie polega na regulacji szybkości zużywania cukru przez tkanki, jednak ilość hormonu jest niewystarczająca w stosunku do zapotrzebowania organizmu, z uwagi na fakt iż komórki nabawiły się cech insulinooporności i stały się mało wrażliwe na jej działanie. Badania ostatnich lat nad etiologią cukrzycy typu 2 wskazują, iż dużą rolę w chorobie może odgrywać pamięć metaboliczna, którą definiuje się jako utrzymywanie się niekorzystnych skutków dysfunkcji metabolicznych, takich jak wytwarzanie i gromadzenie potencjalnie szkodliwych substancji, nawet po osiągnięciu kluczowych parametrów metabolicznych do akceptowalnego poziomu. Uważa się, że w cukrzycy zjawisko to pośredniczy w powstawaniu długotrwałych powikłań mikronaczyniowych prowadzących do rozwinięcia się retinopatii cukrzycowej, nefropatii czy neuropatii, nawet po osiągnięciu wystarczającej kontroli glikemii.

Cukrzycowa kwasica ketonowa (DKA), w której stężenia ciał ketonowych są wyjątkowo wysokie, jest poważnym powikłaniem cukrzycy, w wyniku której stężenia ciał ketonowych w surowicy osiągają wysoki poziom, aby zrekompensować brak wykorzystania glukozy przez narządy. Dlatego ciała ketonowe mogą być albo niezbędnym składnikiem odżywczym, albo odbiciem stanu patologicznego, w zależności od ich stężenia w osoczu. W oparciu o ten dogmat oraz najnowsze dane z literatury wskazujące, że ciała ketonowe (beta-hydroksymaślan; beta-OHBut) dostarczają ugrupowanie chemiczne do nowej modyfikacji posttranslacyjnej histonów (tj. beta-hydroksybutyrylacji), proponujemy rozszerzenie badań nad tą nową epigenetyczną modyfikacją w śródbłonku i tkankach / liniach komórkowych reagujących na insulinę. Cel projektu jest dwójaki i polega na: (i) określeniu epigenetycznego (i w konsekwencji transkrypcyjnego) wpływu beta-OHBut na śródbłonek naczyniowy, poprzez beta-hydroksybutylowanie lizyn histonowych; (ii) w celu zbadania hipotezy, że fizjologiczne stężenia beta-OHBut (tj. w zakresie niskim milimolarne) mogą chronić przed cukrzycowymi powikłaniami naczyniowymi.

Uzasadnienie wyboru śródbłonna naczyniowego jako głównej tkanki docelowej dla działania beta-OHBut oparliśmy się na fakcie, że zaburzenia funkcji mikronaczyń obserwowane w cukrzycy typu 2 bezpośrednio dotyczą komórek śródbłonna i związane są przedłużającą ich aktywacją. Jako model eksperymentalny będziemy używać komórek z wyciszoną ekspresją transferazy SCOT (OXT1 KDs), odpowiedzialnej za powstawanie ciał ketonowych, jak również myszy, których śródbłonek pozbawiony będzie aktywności SCOT (E-SCOT KO) karmionych według schematu diety ketogenicznej.

Postulujemy, że beta-OHBut może przeciwdziałać dysfunkcji śródbłonna wynikającej z ekspozycji komórek śródbłonna na warunki hiperglikemiczne. Ponieważ beta-OHBut jest skuteczny w zmniejszaniu stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego, uważamy, że bardzo ważne jest, aby ocenić, czy jego zastosowanie może okazać się korzystne w łagodzeniu dysfunkcji śródbłonna i naczyń.