

Nadwaga i otyłość to obecnie ważny i wciąż narastający problem zdrowia publicznego, który osiągnął rozmiary globalnej epidemii. Otyłość oraz choroby, które się z nią wiążą określane są mianem chorób cywilizacyjnych. Według raportu Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) 39% populacji dorosłych ludzi na świecie ma nadwagę, a około 13% jest otyła. W Europie ponad 50% dorosłych ma nadwagę lub jest otyła. Otyłość jest złożonym stanem o wyraźnym wymiarze społecznym i psychologicznym, który w przeciwieństwie do konwencjonalnego spojrzenia nie ogranicza się tylko do społeczeństw uprzemysłowionych, ale dotyczy zarówno krajów rozwiniętych, jak i rozwijających się. WHO przewiduje, że problemy zdrowotne związane z nadwagą i otyłością mogą wkrótce zastąpić tradycyjne problemy zdrowia publicznego na świecie, takie jak niedożywienie i choroby zakaźne. Ponieważ otyłość prowadzi do przewlekłych i poważnych problemów zdrowotnych, w tym insulinooporności i cukrzycy typu 2 (T2D), a liczba osób otyłych na całym świecie wzrasta w alarmującym tempie, istnieje potrzeba poszukiwania zarówno nowych biomarkerów, które stanowiłyby ważne narzędzie diagnostyczne do wczesnego wykrywania insulinooporności oraz nowych celów terapeutycznych insulinooporności. Aby odkryć nowe cele terapeutyczne, konieczne jest poznanie mechanizmu generowania tych chorób. Wątroba, obok tkanki tłuszczowej i mięśni szkieletowych, odgrywa kluczową rolę w metabolizmie glukozy i lipidów. Dieta bogatotłuszczowa (HFD) i otyłość są związane z szeregiem zmian w wątrobie, w tym z akumulacją lipidów, które prowadzą do upośledzonego metabolizmu glukozy. Insulinooporność wątrobowa wiąże się z akumulacją bioaktywnych lipidów, takich jak: ceramid, DAG i LCACoA. Ponieważ akumulacja tych lipidów w komórce odpowiada za rozwój wątrobowej oporności na insulinę, dlatego też mechanizmy komórkowe, które prowadzą do ich wewnątrzkomórkowej akumulacji muszą zostać dokładnie poznane. Do chwili obecnej nie zdołano wyjaśnić która z wyżej wymienionych grup lipidów odgrywa najistotniejszą rolę w indukowaniu insulinooporności wątrobowej. Dlatego głównymi celami, jakie chcielibyśmy osiągnąć podczas realizacji tego projektu to:

1. Odkryć krytyczne punkty w szlaku insulinowym, które hamowane są przez poszczególne bioaktywne lipidy.
2. Poznać mechanizm wewnątrzkomórkowej akumulacji bioaktywnych lipidów,
3. Znaleźć biomarkery, które byłyby stosowane we wczesnym diagnostyce insulinooporności

Aby osiągnąć zamierzone cele, planujemy przeprowadzić *in vivo* eksperymenty z wyciszaniem genów kodujących kluczowe enzymy odpowiedzialne za syntezę określonych bioaktywnych lipidów w wątrobie myszy z wyindukowaną insulinoopornością. Ponadto ponieważ zamierzamy zdobyć wiedzę na temat dokładnego mechanizmu wewnątrzkomórkowej akumulacji bioaktywnych lipidów, przeprowadzimy infuzję znakowanych stabilnym izotopem (^{13}C) kwasów tłuszczowych a następnie zmierzmy ich wbudowanie w poszczególne grupy lipidów. Takie badania możemy przeprowadzić dzięki opracowanym przeze mnie metodom z użyciem spektrometrii mas. Wykorzystanie tych metod pozwoli na określenie tempa syntezy kluczowych grup lipidów (LCA-CoA, DAGs and Cers) poprzez jednoczesny pomiar ich zawartości i wzbogacenia izotopowego. Podsumowując, przeprowadzając wyciszenie ekspresji genów kodujących enzymy odpowiedzialne za syntezę aktywnych lipidów, wraz z badaniem zawartości i wzbogacenia izotopowego poszczególnych lipidów może wskazać te lipidy, które odgrywają decydującą rolę w zaburzeniu działania szlaku insulinowego. Proponowane badania to badania z zakresu badań podstawowych z potencjałem przełomowych odkryć w wyjaśnianiu mechanizmu, indukowania insulinooporności, co może dostarczyć niezbędną wiedzę do odkrycia nowych sposobów terapii oporności na insulinę lub cukrzycy typu 2. Co więcej, ponieważ nie chcemy ograniczać naszego rozumienia insulinooporności, koncentrując się tylko na kilku znanych białkach docelowych, ale chcemy mieć szansę na odkrycie nowych białek, które są zaangażowane w indukcję insulinooporności, dlatego też będziemy śledzić zmiany indukowane przez HFD i wyciszanie genów na poziomie całego proteomu. Wielokierunkowe zmiany związane z wyciszeniem genów w wątrobie z wyindukowaną insulinoopornością można w pełni opisać tylko za pomocą technik wysokoprzepustowych, takich jak proteomika. Ta wysokowydajna analiza z identyfikacją i oznaczeniem ilościowym tysięcy białek wątroby wyjaśni stan wielu szlaków sygnałowych w wątrobie odpornej na insulinę. Co więcej, podejście to może ujawnić szlaki metaboliczne, które do tej pory nie były uważane jako uczestniczące w indukowanej lipidami insulinooporności. Umożliwi to identyfikację nowych celów diagnostycznych lub terapeutycznych.