

Cukrzyca (DM, ang. Diabetes mellitus) jest chorobą, która w przeciągu ostatniego stulecia osiągnęła proporcje epidemii niosąc ze sobą znaczące obciążenie społeczne i systemu opieki zdrowotnej. Patogenezę cukrzycy charakteryzuje progresywne zaburzenie prawidłowego funkcjonowania wyspecjalizowanych komórek beta trzustki. Upośledzone wydzielanie insuliny, głównego hormonu pełniącego funkcje anaboliczne w organizmie człowieka, niesie ze sobą serie zdarzeń prowadzących w efekcie do rozwoju jednostki chorobowej. Suplementacja insuliną przeistacza tę śmiertelną chorobę w stan chroniczny, ale jej nie leczy. Rekonstrukcja wysepek trzustkowych która pozwoliłaby na skuteczną terapię cukrzycy jest tematem przewodnim niniejszego projektu.

Testy przesiewowe wykazały, że podwójnie specyficzna kinaza tyrozynowa-(Y) DYRK1A oraz izoforma β kinazy syntazy glikogenu 3 (GSK3 β) posiadają negatywny wpływ na proliferację i aktywność trzustkowych komórek beta. Ukierunkowana inhibicja tych kinaz ma więc szansę zwiększyć proliferację komórek beta, a więc ma potencjalne znaczenie terapeutyczne w leczeniu cukrzycy. Tematem przewodnim projektu jest wykorzystanie uprzednio zidentyfikowanych przez autorkę inhibitorów kinazy DYRK1A oraz GSK3 β w połączeniu z nanotechnologią w celu uzyskania zoptymalizowanej strategii ukierunkowanego dostarczenia wdrażanej substancji do restytucji wysp trzustkowych.

Regeneracja liczby komórek beta stymulowana małącząsteczkowymi modulatorami mająca na celu przywrócenie funkcji wydzielniczych jest celem przewodnim do osiągnięcia którego niezbędna jest: (i) ewaluacja kluczowych komponentów kierujących proliferacją komórek beta (DYRK1A i/lub GSK3; inne synergie), (ii) optymalizacja inhibitorów pierwszej generacji poprzez modyfikacje struktury i/lub wybór nośnika przy zastosowaniu nanotechnologii, (iii) ewaluacja szlaków sygnałowych obejmujących badane kinazy w celu zidentyfikowania dalszych strategicznych komponentów zaangażowanych w proliferację komórek beta (IV) ocena skuteczności opracowanych strategii przy użyciu modeli *in vivo* w zwierzętach laboratoryjnych.

Spodziewanym efektem realizacji projektu będzie potwierdzenie skuteczności interwencji w szlaki sygnałowe DYRK1A i GSK3 przy wykorzystaniu niskocząsteczkowych inhibitorów dla stymulacji potencjału proliferacyjnego komórek beta w trzustce. W dłuższej perspektywie, proponowana strategia stwarza wizję opracowania metod terapeutycznych pozwalających na całkowite wyleczenie cukrzycy (w miejsce suplementacji insuliną), a w konsekwencji poprawę jakości życia milionów ludzi i znaczącej ulgi dla systemów opieki zdrowotnej.