

Trzustka to organ składający się z dwóch rodzajów tkanek: trzustki pęcherzykowej pełniącej zewnątrzwydzielniczą funkcję gruczołu trawiennego i trzustki wyspowej, pełniącej funkcję wewnątrzwydzielniczą (dokrewną). Część zewnątrzwydzielnicza to głównie komórki groniaste (najczęściej występujące komórki trzustki) wydzielające soki trzustkowe oraz przewody transportujące je do jelit, co umożliwia proces trawienia. Wewnątrzkomórkowa część trzustki zbudowana jest z wysp Langerhansa, stosunkowo rzadkich (tylko 5% trzustki) skupisk 5 różnych typów komórek endokrynych wydzielających hormony do krwi m. in. komórki beta. Produkują one insulinę, która jest hormonem regulującym poziom glukozy we krwi. Wszelkie nieprawidłowości w podstawowym składzie komórkowym i zdolnościach funkcjonalnych komórek trzustki prowadzą do różnego rodzaju chorób, wśród których najbardziej powszechna jest cukrzyca. Tylko w ostatnim roku zidentyfikowano na świecie ponad 415 milionów ludzi chorujących na cukrzycę, a liczba nowych przypadków szybko wzrasta. Cukrzyca stała się nie tylko poważnym problemem zdrowotnym, ale również znaczącym obciążeniem społeczno-ekonomicznym. Wymusza to pilną potrzebę lepszego zrozumienia, w jaki sposób powstaje i funkcjonuje trzustka, co z pewnością przyczyni się do opracowania nowych terapii opartych na medycynie regeneracyjnej i rozwoju profilaktyki cukrzycy i innych chorób trzustki.

W ostatniej dekadzie badaliśmy aktywność różnych cząsteczek sygnałowych umożliwiających powstawanie ludzkich komórek beta z pluripotencjalnych komórek macierzystych. Stworzyliśmy niezawodne narzędzie dla medycyny regeneracyjnej jakim są komórki beta wykorzystywane do badań fizjologicznych i patofizjologicznych. W ramach projektu chcemy poznać sposób, w jaki ludzkie komórki beta w warunkach *in vitro* będą wydzielały więcej insuliny. Wydzielanie tego białka jest w bardzo precyzyjny sposób regulowane, co zapobiega zbyt wysokiemu lub zbyt niskiemu stężeniu glukozy we krwi. Proces ten jest wieloetapowy i obejmuje liczne mechanizmy kontrolujące. Posługując się technikami zaawansowanej biochemii, biologii strukturalnej, różnicowaniem ludzkich trzustkowych komórek macierzystych połączonym z edytowaniem genów chcemy poznać mechanizmy dojrzewania insuliny. Jest ona syntezowana najpierw jako prekursor i poddawana jest kilku modyfikacjom, co umożliwia powstanie dojrzałej aktywnej insuliny. Bardzo ważnym etapem dojrzewania tego białka jest jego fałdowanie, w które zaangażowane są liczne czynniki komórkowe. Nieprawidłowe fałdowanie insuliny prowadzi do obniżonego jej wydzielania i do śmierci komórek beta, a w ostateczności do cukrzycy.

Interesujące jest, że mechanizm fałdowania białka jest podobny zarówno dla proinsuliny jak i blisko spokrewnionego z nią insulinopodobnego czynnika wzrostu 2 (IGF-2), który także wydzielany jest przez komórki trzustkowe. Jednak tylko fałdowanie proinsuliny musiało wyewoluować w bardzo unikalny mechanizm umożliwiający odpowiedź organizmu na bardzo dynamiczną sytuację zmieniającego się stężenia glukozy we krwi. Dlatego będziemy badać białka komórkowe wspólne dla fałdowania pro-insuliny i pro-IGF-2 oraz te, które są swoiste dla insuliny. Ponadto, poszerzymy badanie tych swoistych czynników wyłączając ich ekspresję w ludzkich komórkach beta korzystając z najnowszych technik inżynierii genetycznej. Ostatecznie zbadamy, czy wyłączenie aktywności genów tych czynników komórkowych niezbędnych podczas fałdowania proinsuliny obniża zdolność regulowania poziomu glukozy przez zmodyfikowane genetycznie ludzkie komórki beta wprowadzone do myszy z cukrzycą.

Podsumowując, zasadniczym celem tego projektu jest wyjaśnienie mechanizmów molekularnych fałdowania i wydzielania insuliny przez komórki beta, zidentyfikowanie czynników komórkowych niezbędnych w tym procesie, co umożliwi w kolejnym etapie zaproponowanie rozwiązań terapeutycznych w chorobie cukrzycowej. W szerszej perspektywie łatwiejsze będzie opracowanie terapii komórkowej i genowej dla cukrzyków.