

C-peptyd proinsuliny i receptor sprzężonym z białkiem G 146 (GPR146) - kliniczna obserwacja wpływu ich szlaku sygnałowego na ścieżki molekularne zaangażowane w powikłania związane z cukrzycą

Peptyd C proinsuliny (C-peptyd) to krótki peptyd zapewniający poprawne ułożenie struktury insuliny podczas jej produkcji w trzustce. Przez długi czas, funkcja fizjologiczna C-peptydu pozostawała tajemnicą, a badacze uważali tę cząsteczkę za nieaktywną biologicznie. Jednakże, w ostatnich latach, stało się jasne, że C-peptyd jest w stanie regulować wiele szlaków komórkowych. Ponadto, wyniki wielu badań potwierdzają, że może on odgrywać rolę w powstawaniu i przebiegu klinicznym długotrwałych powikłań związanych z cukrzycą, takich jak uszkodzenia naczyń krwionośnych, nerwów obwodowych i czynności nerek. Związek C-peptydu z powikłaniami cukrzycy wydaje się być zależny od typu choroby. Dane pozyskane z badań na zwierzętach pokazują, że suplementacja C-peptydu w cukrzycy typu 1, która charakteryzuje się niskim lub nieistniejącym poziomem wydzielania insuliny oraz C-peptydu ze względu na zniszczenie komórek je produkujących w procesie autoagresji, ma korzystny wpływ na funkcję nerwów i nerek. Z drugiej strony, przewlekłe podwyższone stężenie C-peptydu, który występuje w cukrzycy typu 2 – chorobie związanej z insulinopornością tkanek obwodowych - może promować rozwój zmian miażdżycowych. Wyniki te sugerują, że przywrócenie prawidłowego fizjologicznego poziomu C-peptydu w cukrzycy mogłoby stanowić formę leczenia wspomagającego względem powikłań związanych z cukrzycą. Jednak terapie oparte na C-peptydzie nie zostały jeszcze opracowane z powodu ograniczonego zrozumienia mechanizmu działania cząsteczki i jej sygnalizacji w komórkach, a także niewystarczającej wiedzy na temat czynników wpływających na jej działanie w organizmie człowieka.

Chociaż naukowcy w dalszym ciągu nie wiedzą w jaki sposób C-peptyd wywiera swoje efekty na komórki istnieją dowody wskazujące, że receptor związany z białkiem G 146 (GPR146) – oddziałuje z C-peptydem i przekazuje jego sygnał do wnętrza komórki. Co ciekawe, niedawno opublikowane badanie pokazuje, że GPR146 może być zaangażowany w proces syntezy cholesterolu. Grupa badaczy odkryła, że zatrzymanie ekspresji receptora w komórkach wątroby u myszy skutkuje obniżeniem poziomu lipoprotein o małej gęstości (LDL) i trójglicerydów w krwiobiegu oraz redukcją zmian miażdżycowych. Wyniki tych badań sugerują, że C-peptyd może odgrywać rolę w metabolizmie cholesterolu, co przynajmniej częściowo tłumaczy jego powiązanie z miażdżycą w cukrzycy typu 2. Te najnowsze odkrycia poszerzają zrozumienie roli C-peptydu w T2DM i stwarzają nowe możliwości poznania jego dokładnego mechanizmu działania w powikłaniach związanych z T2DM.

Biorąc pod uwagę rosnącą częstość występowania T2DM zaskakującym jest brak wiedzy na temat roli przewlekłe podwyższonego stężenia białka o dynamice działania i charakterze hormonu. Dlatego też celem niniejszego badania jest zbadanie sieci genów regulowanych przez GPR146 w sposób tak dokładny jak to możliwe oraz zbadanie wzorców ekspresji GPR146 w tkankach dotkniętych powikłaniami związanymi z cukrzycą u pacjentów poddanych zabiegom sercowo-naczyniowym. Aby osiągnąć ten cel, planujemy rekrutację pacjentów z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy. Od osób tych, pobierzemy próbki biologiczne podczas operacji kardiochirurgicznych, w których zabieg wymaga usunięcia ścian naczyń, nacięcia ściany serca i usunięcia tkanki tłuszczowej w celu zapewnienia dostępu do mięśnia sercowego. Zatem będziemy mogli bez narażenia pacjentów po raz pierwszy zbadać wzajemne oddziaływanie między C-peptydem i jego potencjalnym receptorem w komórkach, które są dotknięte cukrzycą typu 2. Chociaż naukowcom udało się rzekomo zidentyfikować szereg szlaków regulowanych przez tę cząsteczkę, pełny obraz jej sygnalizowania komórkowego jest nadal niejasny, a dowody są niepewne. W związku z tym nasze badanie obejmie analizę szlaków komórkowych regulowanych przez sygnalizację C-peptyd-GPR146 przy użyciu technik umożliwiających wielkoskalowe badania ekspresji genów. Ponadto ocenimy związek między stężeniem C-peptydu a stężeniami cynku, albuminy, cholesterolu, LDL i trójglicerydów oraz ekspresją GPR146 w organizmie człowieka. Wierzimy, że wyniki tego badania pozwolą wyjaśnić czy i które z procesów związanych z powikłaniami cukrzycy są związane z sygnalizacją za pośrednictwem GPR146. Pozwoli to na stworzenie podstaw dla potencjalnych interwencji farmakologicznych wykorzystujących C-peptyd oraz zidentyfikowanie prawdopodobnych punktów końcowych związanych z tym przeoczonym hormonem.