

Na przestrzeni ostatnich dekad obserwujemy znaczne zmiany w stylu życia (tj. dieta, aktywność fizyczna i ekspozycja mikrobiologiczna), które przyczyniają się do wzrostu częstości występowania nadwagi i otyłości u ludzi na całym świecie. W konsekwencji prowadzi to do licznych powikłań i ciężkich schorzeń ściśle powiązanych z zaburzeniem równowagi metabolicznej jakim jest cukrzyca, z chorobami układu sercowo-naczyniowego, zaburzeniami neurodegeneracyjnymi, stłuszczeniem wątroby i nowotworami. Obecnie cukrzycę dzieli się na dwa główne typy: cukrzycę typu 1 (T1D) oraz cukrzycę typu 2 (T2D). U pacjentów z T1D obserwujemy drastyczny spadek liczby komórek beta (komórki β) w trzustce, co w konsekwencji prowadzi do upośledzenia wydzielania insuliny i hiperglikemii. W drugim modelu chorobowym (T2D), insulinooporność powoduje kompensacyjną ekspansję komórek β i niebezpieczny wzrost stężenia insuliny w osoczu. Warto nadmienić, że większość genów powiązanych z typem T2D reguluje masę lub/i funkcję komórek wydzielniczych trzustki. Nowatorskie podejście terapeutyczne zakłada próby zwiększenia funkcjonalnej masy komórek wydzielniczych trzustki w miejsce uciążliwej suplementacji insuliną. Cukrzyca jest więc obecnie chorobą chroniczną wymagającą leczenia podtrzymującego przez całe życie. Naturalna i długotrwała regeneracja masy komórek β skutkująca faktycznym wyleczeniem cukrzycy jest ważnym krokiem milowym, na który wszyscy oczekujemy. Medycyna regeneracyjna wkracza obecnie do kanonu badań naukowych i praktyki klinicznej. W naszej pracy opieramy się na wcześniejszych odkryciach w dziedzinie biologii strukturalnej białek, niskocząsteczkowych inhibitorach oraz ludzkich organoidach pochodzących z indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych (iPSC) w celu poznania mechanizmów regeneracji frakcji komórek endokrynych trzustki.

Badania naukowe wykazały, że niektóre kinazy, włączając podwójnie specyficzną kinazę tyrozynową DYRK1A oraz izoformę β kinazy syntazy glikogenu 3 (GSK3 β) hamują proliferację i aktywność trzustkowych komórek β . Biorąc pod uwagę złożoność mechanizmu choroby, jest mało prawdopodobne aby była ona wywoływana przez pojedynczy czynnik. Dlatego tak istotne jest dokładne zrozumienie molekularnych mechanizmów badanych elementów składowych regulujących procesy zachodzące w komórkach. Głównym wskazaniem prowadzonych przez nas badań jest opracowanie specyficznych inhibitorów w celu trwałego usprawnienia funkcji komórek β . W naszych pracach wykorzystujemy najnowocześniejsze modele komórkowe do badań *in vitro*, włączając izolowane ludzkie wyspy trzustkowe jak i laboratoryjne modele zwierzęce (myszy).

Staranne planowanie eksperymentalne poparte gruntowną wiedzą specjalistyczną, w połączeniu z szeroką międzynarodową i międzywydziałową współpracą akademicką oraz wsparcie sektora klinicznego, znacząco przyczyni się do sprawnej realizacji założeń niniejszego projektu. Zaproponowana przez nas strategia badawcza zakłada pozyskanie nowych narzędzi w terapii przeciwcukrzycowej. Spodziewanym efektem realizacji projektu będzie potwierdzenie skuteczności opracowanych niskocząsteczkowych inhibitorów dla stymulacji wzrostu przeszczepionych komórek β oraz utrzymanie populacji tych komórek w żywym organizmie.

W dłuższej perspektywie, proponowana strategia stwarza wizję opracowania modeli terapeutycznych pozwalających na całkowite wyleczenie cukrzycy (w miejsce obecnie stosowanej suplementacji insuliną), a w konsekwencji poprawę jakości życia milionów ludzi i znaczącą ulgę dla systemów opieki zdrowotnej na świecie.