

Temat: Wpływ glukoneogenezy na funkcje podocytów w warunkach normoglikemii i hiperglikemii

Streszczenie:

Strukturę i funkcję filtru kłębuszkowego utrzymują wysoko wyspecjalizowane i ostatecznie zróżnicowane komórki podocytarne. Uszkodzenie tych komórek prowadzi do białkomoczu, cechy charakterystycznej dla większości chorób kłębuszka nerkowego. Podocyty funkcjonują w głównej mierze w oparciu o przemianę glukozy. Są także wrażliwe na działanie insuliny, która pełni kluczową rolę w utrzymywaniu ich funkcji. W warunkach hiperglikemicznych w podocytach dochodzi do indukcji insulinooporności oraz zaburzeń funkcji tych komórek, przejawiającej się wzrostem przepuszczalności warstwy podocytów dla albuminy. Za utrzymanie wewnątrzkomórkowej równowagi glukozy odpowiadają procesy produkcji glukozy oraz szybkość jej wykorzystywania. Jak dotąd nie wykazano zdolności podocytów do produkcji glukozy w procesie glukoneogenezy.

Nasza hipoteza badawcza zakłada, że osłabione hiperglikemią działanie insuliny może prowadzić do zwiększonej produkcji glukozy w podocytach. W proces ten mogą być zaangażowane enzymy kluczowe dla kontroli metabolicznej komórek, takie jak białkowa deacetylaza SIRT1 i zależna od AMP kinaza białkowa AMPK, których aktywności są zmniejszone w insulinoopornych podocytach. Zakładamy, że spowodowane wysokim stężeniem glukozy zaburzenie aktywności SIRT1-AMPK może mieć związek z zakłóceniem insulinozależnej regulacji produkcji glukozy w podocytach, tym samym zaburzając homeostazę glukozy i stan energetyczny tych komórek. Planowane badania podzielono na dwie części: *in vivo* i *in vitro*. W badaniu *in vivo* wykorzystany zostanie szczurzy model ZDF, szeroko stosowany w badaniach cukrzycy typu 2 i nefropatii cukrzycowej. W doświadczeniach *in vitro* stosowane będą podocyty izolowane z nerek szczurów Wistar, oraz unieśmiertelniona linia komórkowa ludzkich podocytów. Podjęte badania molekularne, biochemiczne i czynnościowe będą miały na celu zbadanie wpływu hiperglikemii na regulację glukoneogenezy w podocytach oraz mechanizm regulacji glukoneogenezy zależny od SIRT1-AMPK. Zrozumienie tych mechanizmów może dostarczyć dalszych informacji na temat patogenezy choroby kłębuszków nerkowych i wskazać nowe cele terapeutyczne w leczeniu glomerulopatii w cukrzycy.