

Molekularne podłoże powikłań mikronaczyniowych u pacjentów cierpiących na cukrzycę *HNF1A*-MODY: indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste jako narzędzie do modelowania choroby

Cukrzyca typu MODY (ang. *Maturity Onset Diabetes of the Young*) jest spowodowana mutacjami w pojedynczych genach i rozwija się u osób poniżej 25 roku życia. Najczęstszą formę tej choroby wywołują mutacje w genie kodującym jądrowy czynnik wątrobowy (*HNF1A*). U jednego na czterech pacjentów cierpiących na *HNF1A*-MODY obserwuje się powikłania mikronaczyniowe takie jak retinopatia oraz nefropatia cukrzycowa. Mimo, że hiperglikemia uważana jest za główny czynnik prowadzący do dysfunkcji śródbłonna u cukrzyków, badania pokazują, że znacząca liczba pacjentów hiperglikemicznych nie rozwija tego typu powikłań. Może to wskazywać na obecność endogennych mechanizmów chroniących przed niekorzystnym działaniem podwyższonego poziomu glukozy we krwi. Z drugiej strony mutacje w różnych genach stanowią dodatkowy czynnik ryzyka dla rozwoju powikłań cukrzycowych. W związku z tym poszukiwanie nowych genów związanych z występowaniem i nasileniem dysfunkcji śródbłonna w cukrzycy przyczyni się do lepszego poznania mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój tej choroby.

Nasze ostatnie badania pokazują, że mutacje w genie *HNF1A* zwiększają podatność komórek śródbłonna na rozwój nieprawidłowych zmian charakterystycznych dla przebiegu cukrzycy, nawet w warunkach normoglikemicznych. W szczególności zaobserwowaliśmy zwiększoną przepuszczalność takich komórek, co odzwierciedla pierwsze zmiany w funkcjonowaniu śródbłonna w trakcie rozwoju retinopatii cukrzycowej. Wyniki te otrzymaliśmy z wykorzystaniem kontrolnych oraz zmodyfikowanych linii indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych (iPSCs, ang. *Induced Pluripotent Stem Cells*), które różniły się tylko występowaniem mutacji w genie *HNF1A* (linie izogeniczne). Takie połączenie ludzkich iPSCs oraz metod edytowania genomu zapewnia niepowtarzalne możliwości badania fundamentalnych mechanizmów funkcjonowania komórek. W obecnym projekcie planujemy wykorzystać te same narzędzia w celu lepszego poznania molekularnego podłoża zwiększonej przepuszczalności komórek śródbłonna z mutacją w genie *HNF1A*, a ponadto wybrane wyniki zweryfikujemy w liniach hiPSCs uzyskanych od pacjentów z cukrzycą typu *HNF1A*-MODY. Nasza hipoteza, oparta na uzyskanych już wstępnych wynikach, zakłada, że zmiany w tym genie, będące podłożem cukrzycy *HNF1A*-MODY mogą powodować osłabienie połączeń międzykomórkowych poprzez zwiększony poziom reaktywnych form tlenu (ROS, ang. *Reactive Oxygen Species*) i regulację ścieżek sygnałowych zależnych od wapnia. W związku z tym w projekcie zbadamy zależność pomiędzy produkcją ROS, poziomem wapnia, funkcjonowaniem mitochondriów a białkami łącz komórkowych. Jeśli nasza hipoteza się potwierdzi i zmiany w genie *HNF1A* okażą się ważnym czynnikiem ryzyka dla zwiększonej przepuszczalności komórek śródbłonna, otworzy to możliwość opracowania nowych, precyzyjnych terapii prewencyjnych dla pacjentów cierpiących na *HNF1A*-MODY.