

Cukrzyca to choroba metaboliczna, na którą cierpią miliony ludzi na całym świecie. Najczęstsze typy cukrzycy nazywane są typem 1 i typem 2 (T2D), prowadzących do utraty określonych komórek trzustki, zwanych komórkami β . Poziom glukozy we krwi jest regulowany przez skoordynowane działanie różnych hormonów trzustki, w tym insuliny, która reguluje wychwyt glukozy przez inne komórki obwodowe. Niedostateczna liczba komórek β produkujących wyłącznie insulinę prowadzi do przewlekłego stanu hiperglikemii z podwyższonym poziomem glukozy i ostatecznie do ciężkiej cukrzycy. Obecne podejścia farmaceutyczne mają na celu utrzymanie poziomu glukozy na granicy normy, jednak jak dotąd brakuje leku związanego z ciężkim stanem chorobowym. Jednym z kluczowych pytań związanych z funkcją komórek β i niedoborem insuliny w cukrzycy jest to, w jaki sposób narastają te zależności i czy/w jaki sposób obserwowane silne zmiany w metabolizmie komórkowym i mechanizmach przekazywania sygnału regulujących dojrzewanie komórek β wpływają na siebie nawzajem? Podobnie, czy wszystkie te objawy można zaobserwować na bardzo wczesnym etapie, czy zmiany związane z cukrzycą typu 2 rozwijają się według tego samego wzorca i w jaki sposób? Obecny projekt wykorzystuje połączenie najnowocześniejszych technik sekwencjonowania i spektrometrii mas do pomiaru zmian zachodzących na poziomie mRNA pojedynczych komórek, w proteomach mitochondrialnych, lipidomach (ocena zmian w tłuszczach komórkowych) i metabolomach (ukierunkowana ocena metabolitów komórkowych związanych z mitochondriami) w celu wizualizacji specyficznych zmian zachodzących w ludzkich indukowalnych komórkach macierzystych pochodzących od pacjentów z cukrzycą typu 2 (**Cel 1**), ich weryfikacji przy użyciu zaawansowanych technik mikroskopowych i eksperymentalnego sortowania fluorescencyjnego (**Cel 2**) i traktowania przy użyciu bibliotek znanych małych związków niskocząsteczkowych, tak aby ułatwić wytyczenie możliwych przyszłych metod leczenia (**Cel 3**). Do badań wykorzystamy dobrze scharakteryzowany model indukowalnych ludzkich komórek pluripotencjalnych, aby zdefiniować rozwój ludzkich komórek β trzustki na szalce (*in vitro*). Wybraliśmy również grupę bardzo dobrze scharakteryzowanych pacjentów z rzadkimi postaciami T2D. Projekt ten będzie realizowany na Uniwersytecie im. Adama Mickiewicza w Poznaniu we współpracy z naszymi kolegami z Finlandii i USA. Spodziewamy się szczegółowego ujawnienia mechanizmów komórkowych leżących u podstaw cukrzycy typu 2, ze szczególnym uwzględnieniem zmienionych procesów zachodzących w komórkach β trzustki na wczesnych stadiach dojrzewania i na poziomie mitochondriów oraz zmian w metabolizmie tłuszczów.