
P31 - Iničiální stadia diabetes mellitus, metabolických a nutričních poruch

Participující fakulty (vysokoškolské ústavy) UK:

3. lékařská fakulta

Vědní oblast:

klinická a experimentální medicína / diabetologie, metabolismus, výživa

Rada programu (stav k 31. 12. 2016):

prof. MUDr. Michal Anděl, CSc. (*koordinátor*)

doc. MUDr. Marie Černá, CSc.

doc. MUDr. Pavel Dlouhý, Ph.D.

prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.

doc. MUDr. Pavel Kraml, Ph.D.

prof. RNDr. Eva Samcová, CSc.

prof. MUDr. Vladimír Štich, Ph.D.

doc. RNDr. Ing. Petr Túma, Ph.D.

doc. MUDr. Felix Votava, Ph.D.

Anotace:

Úvod a historické kořeny, silné stránky metabolického výzkumu na 3. lékařské fakultě UK

Metabolický výzkum ve vinohradském areálu má desetiletí trvající tradici, která sahá až do doby předválečné. První nutriční výzkum začal již před 2. světovou válkou ve Státním zdravotním ústavu, pokračoval později v hygienických ústavech a Institutu hygieny a epidemiologie. Tam byly také položeny základy nutričních doporučení pro zdravé obyvatelstvo a základy nutriční epidemiologie. Centrum hygieny výživy bylo po zrušení krčského Ústavu pro výzkum výživy lidu jediným výzkumným centrem zabývajícím se systematicky výživou. Na jeho struktuře vznikl Ústav hygieny výživy Lékařské fakulty hygienické, nynější Ústav výživy 3. lékařské fakulty. Tento ústav je v současné době jediným univerzitním pracovištěm systematicky zaměřeným na problematiku výživy.

Od roku 1945, od doby příchodu profesora MUDr. Jiřího Syllaby do vinohradského areálu došlo k zaměření 2. interní kliniky směrem k diabetologii. Z tohoto pracoviště vznikly ve spolupráci s interní klinikou Nemocnice pod Petřínem systematické moderní učebnice diabetologie (Foit a Syllaba opakované vydání od roku 1956), z tohoto pracoviště vznikla také první česká monografie zaměřená na diabetickou nefropatii (1969), z tohoto pracoviště byla v roce 1965 založena Československá diabetologická společnost. Klinická diabetologie ustoupila do určitého pozadí po odchodu profesora Syllaby z kliniky v roce 1970, přesto zde i v tomto období byla nadále pěstována. V roce 1990 byl požádán Dr. Anděl z IKEM, aby se přihlásil do konkurzu na přednostu 2. interní kliniky a navrhl diabetologii za jeden z hlavních odborných směrů této kliniky.

Díky rozvoje oblasti jak výživy, tak diabetu byly připraveny a posléze přijaty dva výzkumné záměry orientované na diabetes, metabolismus a výživu. Oba tyto záměry byly úspěšně hodnoceny v kategorii A (druhý z nich, který končil v roce 2011, byl hodnocen takto průběžně v roce 2008). Díky tomu, že byla metabolická a nutriční problematika úspěšně rozvíjena, bylo v roce 2005 konstituováno Centrum pro výzkum diabetu, metabolismu a výživy, na jehož půdorysu pracuje 11 laboratoří a pracovních skupin. Právě tyto skupiny připravily vedením UK úspěšně přijatý projekt Univerzitního centra pro studium energetického metabolismu (UNCE) a nyní předkládají program PRVOUK Iničiální stadia diabetes mellitus, metabolických a nutričních poruch.

Naše téma má zásadní význam i dopad společenský: v České republice je v současné době 800 000 nemocných diabetem, asi 2 – 3 miliony obezních či lidí s významnou nadváhou. Diabetes je nejčastější příčinou selhání ledvin, získané sůlepoty ai netraumatické amputace dolních končetin. Diabetes je spolu s obezitou a metabolickým syndromem, do kterého svou genezi patří, nejvýznamnějším rizikovým faktorem aterosklerózy a jejich orgánových komplikací. Na ty (ischemická choroba srdeční, mozkové cévní příhody a ischemická choroba dolních končetin) zemře 60% všech obyvatel naší země. Mnoho z nich umírá předčasně, ještě ve středním věku.

V současné době se vede zásadní diskuse o kvalitě potravin. Právě proto je značná část našeho programu zaměřena na jejich složení, včetně možné zátěže toxickými látkami z potravin. Tímto se náš program dotýká i některých dalších programů PRVOUK, jako je například program týkající se životního prostředí.

Vlastní řešení projektu je členěno do níže uvedených částí:

Rozvoj metabolických onemocnění je úzce spojen se změnami mitochondriální struktury a funkce. Studium mechanismů a důsledků poškození mtDNA, mitochondriálních proteinů i lipidů je proto jednou z významných oblastí výzkumu metabolických chorob. Metabolické poruchy jsou také spojeny s poškozením dvou významných tkání: kosterního svalu a

cévního endotelu. Proto jsme si tyto tkáně vybrali jako model studia metabolické (i mitochondriální) dysfunkce metodami jako qPCR, měření metabolických toků (Seahorse), konfokální mikroskopii a průtokovou cytometrií.

V dalším segmentu se budeme zabývat mechanismy, jejichž prostřednictvím odchylky v kvantitě a kvalitě výživy, charakteristické např. pro obezitu, vyvolávají dysfunkci tukové tkáně. Pozornost bude dále věnována mechanismům, jimiž získaná dysfunkce tukové tkáně ovlivňuje: a) funkci a buněčné složení tukové tkáně samotné; b) humorálním mechanismem funkci dalších periferních orgánů podílejících se na regulaci energetického metabolismu: kosterního svalu a pankreatu (beta buňky). Mezi sledovanými změnami v tukové tkáni samotné bude pozornost věnována např. infiltraci tukové tkáně imunitními buňkami a polarizaci těchto buněk k prozánětlivému fenotypu a vlivu nutričních podnětů (jako např. mastných kyselin uvolňovaných z adipocytů nebo přijímaných potravou či vlivu glykémie a hyperinsulinemie) na prozánětlivou infiltraci tukové tkáně. Dále bude sledován cross-talk mezi tukovou tkání a dalšími relevantními periferními orgány, jak in vivo, tak in vitro na tkáňových kulturách. Získány by tak měly být poznatky o mediátorech patogenetického působení výživy na tukovou tkáň a mediátorech působení dysfunkční tukové tkáně na celotělový energetický metabolismus a tímto otevřeny cesty k cílenému působení na zmíněné mediátory.

Na úrovni beta buňky je projekt zaměřen na (a) objasnění molekulárního mechanismu indukce apoptózy nasycenými mastnými kyselinami u pankreatických beta buněk a na (b) objasnění molekulárních mechanismů, kterými nenasyčené mastné kyseliny inhibují tuto indukci apoptózy nasycenými mastnými kyselinami. Experimentálním modelem budou jednak buněčné linie pankreatických beta buněk, jednak buňky izolovaných ostrůvků. Projekt nově využije také proteomické přístupy.

U MODY diabetu a diabetu 2. typu budou sledovány mechanismy poškození beta buněk a poklesu sekrece inzulinu. MODY diabetes je relativně nový typ diabetu, charakterizovaný jasnou autozomálně dominantní dědičností. V současné době je známo 11 typů tohoto diabetu, nejčastější jsou však jen 3: MODY 2 (glukokinázový diabetes s defektem glukokinázy), z diabetu transkripčních faktorů pak MODY 1 diabetes (s defektem transkripčního faktoru HNF4a) a MODY 3 diabetes (s defektem transkripčního faktoru HNF 1a). Jak jsme nedávno zjistili, má poměrně vysoké procento pacientů s MODY diabetes přítomnost specifických protilátek GADA nebo IA2, což může naznačovat destrukci beta-buněk ostrůvků u těchto nemocných zatím neznámým mechanismem. Proto budou studovány mechanismy, kterými dochází u nemocných s MODY diabetes k úbytku sekrece inzulinu a eventuelní destrukce beta-buněk. Paralelně s tímto problémem budou podrobně studovány mechanismy sekrece inzulinu je její ztráty u klasického diabetu 2. typu. Zaměříme se především na vliv živin a léků na sekreci inzulinu.

V oblasti studia vlivu buněčného poškození vyššími hladinami železa je projekt zaměřen na (a) mechanismy transportu železa v buňkách tkání kritických pro metabolismus železa (enterocyty, hepatocyty), včetně molekulárních mechanismů regulace transportu železa, a na (b) objasnění molekulárních mechanismů akumulace železa v buňkách tkání kritických z hlediska poškození (hepatocyty, pankreatické beta buňky, kardiomyocyty). Dále je projekt zaměřen na (c) molekulární mechanismy poškození buněk těchto tkání v důsledku akumulace železa včetně indukce apoptózy. Experimentálním modelem budou příslušné lidské buněčné linie in vitro a vzorky příslušných tkání pacientů.

Vlastní řešená témata jsou v přehledu uvedena následovně:

1. Tuková tkáň v patogenezi iniciálních stadií metabolického syndromu (doc. Štich, Mgr. Rossmeislová)
2. Zánět a prozánětlivé faktory při iniciaci a progresi aterosklerozy (doc. Kraml)
3. Živinami indukované metabolické dysfunkce kosterního svalu (dr. Trnka)
4. Mechanismy poškození buněk a tkání nadměrnou akumulací železa (prof. Horák, prof. Kovář, dr. Balušíková)
5. Toxické látky ve výživě, chronický zánět a mitochondriální dysfunkce (doc. Dlouhý)
6. Vliv persistentních organických polutantů na viabilitu a funkčnost pankreatických beta buněk (Mgr. Pavlíková)
7. Živinami indukované změny viability a funkce pankreatických beta buněk (Mgr. Němcová)
8. Destrukce ?- buněk u pacientů s MODY diabetem a s diabetem 2. typu. Možnosti ochrany ? – buněk (prof. Anděl, dr. Urbanová)
9. Genetické a epigenetické vlivy v iniciálních stadiích autoimunitního diabetu (doc. Černá)
10. Molekulární markery diabetu (dr. Heneberg)
11. Vliv toxinů přírodního původu na metabolismus imunitního systému (dr. Heneberg)
12. Vývoj nových elektroforetických metod pro metabolický výzkum (prof. Samcová, doc. Tůma)
13. Diabetes, obezita a endokrinní poruchy v dětském věku (doc. Votava)
14. Novorozenecký screening (doc. Votava)