

Diabetes mellitus 2. typu (DMT2) dnes představuje z hlediska incidence a ekonomických dopadů jednu z nejvýznamnějších metabolických chorob. Mezi hlavní příčiny tohoto onemocnění patří ztráta funkce a viability pankreatických β -buněk v důsledku působení zvýšených hladin nasycených mastných kyselin (MK). Nenasycené MK jsou β -buňkami lépe tolerovány. Dokonce jsou schopny inhibovat poškozující účinky nasycených MK. Molekulární mechanismy indukce apoptózy pankreatických β -buněk nasycenými MK stejně jako mechanismy inhibice této indukce nenasycenými MK jsou dosud nejasné. Hlavním cílem této práce bylo přispět k objasnění těchto mechanismů.

U lidské linie pankreatických β -buněk NES2Y jsme prokázali: (1) Aktivace kaspázy 2 působením nasycené kyseliny stearové (SA) v koncentraci indukující apoptózu (1 mM) není pro proces indukce apoptózy zásadní. Tato kaspáza však moduluje dráhy stresu endoplazmatického retikula (ER) indukované působením SA. (2) SA (1 mM) aktivuje p38 MAPK signální dráhu a inhibuje ERK signální dráhu. Inhibice ERK signální dráhy je pravděpodobně důsledkem aktivace p38 MAPK dráhy. Avšak p38 MAPK nejspíše není pro indukci apoptózy působením SA klíčová. Nenasycená kyselina olejová (OA, 0,2 mM) je schopná inhibovat účinky SA na uvedené signální dráhy. Sama o sobě ovlivňuje zmíněné signální dráhy pouze minimálně. (3) SA (1 mM) aktivuje dráhy stresu ER, tj. dráhy IRE1 α , PERK a ATF6. OA (0,2 mM) inhibuje účinky SA na dráhy IRE1 α a PERK a sama o sobě ovlivňuje aktivaci těchto drah pouze minimálně. Vliv OA na ATF6 dráhu nebyl zjišťován. JNK kináza, obdobně jako kaspáza 2, není pro proces indukce apoptózy působením SA zásadní, ale moduluje dráhy stresu ER aktivované touto MK. (4) Místo navození proapoptotické signalizace nasycenými MK, stejně jako místo inhibiční intervence nenasycených MK do mechanismů indukce apoptózy nasycenými MK, se nalézá „upstream“ od studovaných signálních drah. Pravděpodobně se nachází již na plazmatické membráně buněk. (5) Hypoxie zesiluje proapoptotický efekt SA (1 mM) nejspíše prostřednictvím zvýšení signalizace stresu ER. Hypoxie také snižuje protektivní efekt OA (0,2 mM) na proapoptotický účinek SA a to takovým způsobem, že OA již není schopna blokovat indukci apoptózy β -buněk vyvolanou působením SA. Hypoxie samotná má na β -buňky relativně slabý poškozující vliv. Hypoxie tedy může představovat klíčový faktor rozhodující o přežívání/smrti pankreatických β -buněk v přítomnosti MK a tedy v důsledku toho i potenciálně o vzniku DMT2.

Naše výsledky přispěly k porozumění mechanismů, kterými nasycené MK indukují apoptózu pankreatických β -buněk, a mechanismů inhibice této indukce nenasycenými MK. Výsledky také přispěly k objasnění vlivu hypoxie na indukci apoptózy nasycenými MK a na

inhibici této indukce nenasycenými MK u β -buněk. Tyto poznatky by mohly být významné při hledání nových postupů terapie DMT2 zaměřených na zachování funkce a viability pankreatických β buněk.