

Cukrzyca typu 1 to przewlekła choroba rozpoznawana u dzieci i osób młodych, w której dochodzi do trwałego zniszczenia komórek beta trzustki przez system odporności. Komórki te odpowiedzialne są za produkcję insuliny - kluczowego hormonu odpowiadającego za przyswajanie glukozy przez komórki. Leczenie cukrzycy typu 1 wiąże się więc z koniecznością dożywotniego podskórnego podawania insuliny pacjentowi, a także dostosowywania jej dawek do ciągle zmieniającego się stężenia cukru we krwi. Celem terapii jest utrzymanie tychże w zakresie wartości u osób zdrowych – a przez to zapobieganie ciężkim, odległym powikłaniom cukrzycy takim jak uszkodzenie wzroku, nerek lub naczyń wieńcowych. **Właściwe leczenie cukrzycy typu 1 jest szczególnie ważne, gdyż z roku na rok coraz więcej dzieci zapada na tę chorobę, zwłaszcza w Polsce.**

Jednakże, wyniki dotychczasowych badań sugerują, że dla rozwoju powikłań znaczenie mogą mieć **nie tylko intensywność, ale również czas intensyfikacji leczenia**. W dużych, wieloletnich badaniach klinicznych wykazano, że dobre leczenie cukrzycy w pierwszych latach od jej rozpoznania wiązała się ze zmniejszeniem ryzyka rozwoju powikłań w porównaniu do grupy leczonej standardowo. Co ważne, korzyści te były wykrywalne nawet 16 lat po zakończeniu badań, pomimo tego, że późniejsza kontrola stężeń glukozy ulegała pogorszeniu. Próbą wyjaśnienia tego zjawiska było powstanie **hipotezy „pamięci metabolicznej” wg której wczesne interwencje i wyrównanie cukrzycy mają największy wpływ na przyszłe ryzyko powikłań** – i to na jej badaniu i skupia się obecny projekt.

Próbując wyjaśnić mechanizm powstawania pamięci metabolicznej zaproponowano, że u jej podłoża leży epigenetyka. O ile bowiem każda komórka ludzkiego ciała zawiera tę samą i stałą informację genetyczną w postaci DNA – to w praktyce korzysta tylko z tej części „instrukcji życia”, która jest niezbędna do pełnienia swojej specyficznej roli. To, które fragmenty DNA są dostępne do odczytania, jak łatwo to się dzieje i jak intensywnie, zależy natomiast od wielu dodatkowych modyfikacji, które nakładają się na DNA. Jednym z najlepiej poznanych mechanizmów epigenetycznych, na którym skupia się obecny projekt, jest metylacja DNA, tzn. chemiczna modyfikacja cytozyn poprzez dołączenie do nich grupy metylowej. Zmiany te często lokalizują się razem w wybranych miejscach genomu, tworząc tzw. „wyspy CpG”, których metylacja wpływa na to, które geny będą w danej komórce aktywne lub nie. Wiadomo obecnie, że czynniki środowiskowe – stres, palenie tytoniu i wiele innych - wpływają na metylację DNA co przekłada się na utrzymujące się efekty biologiczne. Dodatkowo – zmiany epigenetyczne mogą być dziedziczone podczas kolejnych podziałów komórek nawet, jeśli czynniki które je wywołały już nie występują. Zaproponowano więc, że utrzymanie prawidłowej kontroli glikemii lub jej brak w kluczowym momencie może wywoływać długotrwałe modyfikacje epigenetyczne w komórkach, co z kolei prowadzi do zwiększonej lub zmniejszonej produkcji niektórych białek i aktywności szlaków np. prozapalnych - i niejako determinuje ich przyszły los i podatność na rozwój powikłań.

W niniejszym projekcie planujemy sprawdzić, jak wzór metylacji (które miejsca są metylowane i w jakim stopniu) zmienia się w tym ważnym dla powstania pamięci metabolicznej okresie w zależności od profilu glikemii. W tym celu planujemy włączyć do badania dzieci i młodzież w wieku 7-16 lat z cukrzycą typu 1 trwającą od 12 do 24 miesięcy. Planujemy skupić się przede wszystkim na tych pacjentach, których kontrola stężenia glukozy we krwi jest nieprawidłowa – i sprawdzić, jakie zmiany metylacji DNA przyniesie jej poprawa lub jej brak. Wszyscy uczestnicy stosować będą system ciągłego monitorowania glikemii (CGM), który pozwala na pomiar poziomu cukru z niespotykaną w poprzednich badaniach częstotliwością (do 288 razy na dobę). CGM pozwoli dużo lepiej niż wcześniejsze metody ocenić obciążenie pacjentów przez wysoką glukozę w czasie, a także wykryć okresy lepszej i gorszej kontroli. Z pobranych od pacjentów próbek krwi wyizolowany zostanie materiał genetyczny, który poddany zostanie ocenie metylacji miejsc CpG w chwili włączenia do badania i po 12 miesiącach leczenia. Dzięki temu będziemy mogli ocenić zmiany epigenetyczne zachodzące w kluczowym momencie rozwoju „pamięci metabolicznej” oraz powiązać je z dokładnymi parametrami wyrównania glikemii. Obserwacja pacjentów w trakcie ich intensywnego leczenia dążącego do przywrócenia dobrej kontroli metabolicznej pozwoli ocenić, czy możliwe jest cofnięcie negatywnych zmian w pamięci metabolicznej – oraz czy u pozostałych pacjentów (przewlekłe źle wyrównanych przez cały czas obserwacji) zmiany obserwowane na początku pogłębiają się. Ponadto, u części pacjentów wykazujących najbardziej wyraźne zmiany w profilach metylacji i glikemii planujemy ocenić ekspresję wybranych białek związanych z rozwojem powikłań cukrzycy – czyli bezpośrednio zmierzyć, jak często i intensywnie ich informacja genetyczna jest wykorzystywana. Pozwoli to na powiązanie trudnych w interpretacji zmian epigenetycznych – z ich bezpośrednim przełożeniem na funkcjonowanie wybranych komórek.

Liczymy, że wyniki naszych badań pozwolą lepiej zrozumieć mechanizmy molekularne kierujące powstawaniem „pamięci metabolicznej” i określić rolę leczenia i zmienności glikemii w tym procesie. Ma to szczególne znaczenie dla osób ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 1, które będą mogły być monitorowane nie tylko pod kątem glikemii, ale również zmian na poziomie komórek i genów. Nasz projekt może też pomóc wybrać najbardziej istotny klinicznie moment do testowania w badaniach klinicznych nowych interwencji terapeutycznych w tej grupie pacjentów, zmagających się z jedną z najpoważniejszych dziecięcych chorób przewlekłych.