

Epigenetyczne markery destrukcji resztkowej puli komórek beta po rozpoznaniu cukrzycy typu 1 i ich związek z cukrzycową kwasica ketonową oraz częściową remisją kliniczną choroby.

Komórki beta w trzustce to jedne z najbardziej wyspecjalizowanych fabryk naszego organizmu, jako jedyne bowiem produkują insulinę, kluczowy hormon dla metabolizmu glukozy. Śmierć tych komórek skutkuje bezwzględny niedoborem insuliny, która musi być wtedy podawana z zewnątrz przez całe życie. Komórki beta mogą umrzeć z wielu powodów – najczęściej jednak giną od strzału plecy, zabite przez nasz własny system odporności, co doprowadza do rozwoju cukrzycy typu 1 (CT1), najpowszechniejszego typu cukrzycy wśród dzieci. Jednakże, ten autoimmunologiczny zamach nie dzieje się z dnia na dzień, lecz jest procesem powodowanym przez nieznanne czynniki, w którym liczba komórek beta powoli spada na przestrzeni lat. Dopiero gdy zniszczeniu ulegnie ponad 80% komórek, pojawiają się objawy cukrzycy i stawiane jest kliniczne rozpoznanie. Pozostała, tzw resztkowa pula komórek, jest jednak bardzo ważna w ciągu pierwszych miesięcy po rozpoznaniu CT1, a być może również wpływa na odległe wyniki leczenia. Większość pacjentów z CT1 niedługo po rozpoznaniu wchodzi w okres częściowej remisji klinicznej, kiedy pozostałe przy życiu komórki łapią drugi oddech i zwiększają produkcję własnej, endogennej insuliny. W tym okresie utrzymanie prawidłowej kontroli glikemii jest łatwiejsze, a wg badań dobra wczesna kontrola choroby przekłada się na mniejsze ryzyko rozwoju odległych powikłań cukrzycy. Częściowa remisja kończy się zwykle w ciągu 6-8 miesięcy od rozpoznania CT1, kiedy reszta komórek beta ulegnie zniszczeniu przez układ autoimmunologiczny. Niestety, niewiele jest narzędzi pozwalających obserwować proces destrukcji komórek beta bezpośrednio. Jedną z rozwijanych obecnie metod opiera się na tym, że kiedy bowiem komórki umierają, ich zawartość wylewa się na zewnątrz, i w większości trafia do krwiobiegu. Dotyczy to również materiału genetycznego komórki w postaci DNA (kwasu dezoksyrybonukleinowego), sekwencji zawierającej instrukcję kodującą produkcję wszystkich białek produkowanych w komórce. Jednakże, kod genetyczny każdej komórki jest z zasady identyczny i unikalny dla danej osoby (jest to biologiczna instrukcja konkretnego Jana Kowalskiego czy Piotra Nowaka). Na szczęście, komórki naszego organizmu nie korzystają z całej informacji zawartej w DNA, lecz czytają i wykonują tylko część instrukcji odpowiadającą ich funkcji – pozostałe strony zostają sklejone i są niemożliwe do odczytania. Takie wyciszenie poszczególnych części (genów) następuje zwykle poprzez metylację (przyłączenie grupy chemicznej –CH₃) odpowiednich miejsc w lub dookoła genów. W ten sposób każda komórka nosi unikalny dla swojego rodzaju garnitur metylacji na swoim DNA, pozwalający na jej identyfikację wśród innych – a komórki beta, jak wspomnieliśmy, stanowią bardzo wyróżniającą się grupę. Ich gen dla insuliny jest w większości niemetylowany, stanowiąc swego rodzaju odcisk palca. Gdyby udało się wśród całego pozakomórkowego, wolnokrążącego DNA (cfDNA) wyodrębnić część specyficzną pochodzącą z komórek beta (B-cfDNA), moglibyśmy ocenić jak wiele z nich zmarło w ostatnim czasie.

Chcemy wykorzystać ten marker w praktyce klinicznej. Do badania włączymy dzieci z noworozpoznaną CT1. W tej grupie porównamy poziomy B-cfDNA pomiędzy grupami, u których rozpoznaniu towarzyszyła lub nie cukrzycowa kwasica ketonowa. Jest to bezpośrednio zagrażające życiu ostre powikłanie CT1, wynikające z przedłużonego braku insuliny w organizmie – zwykle występuje w sytuacji, kiedy początkowe objawy cukrzycy pozostały niezauważone, a kontakt z ochroną zdrowia nastąpił późno. Wiadomo, że wystąpienie kwasicy podczas rozpoznania predysponuje do gorszej kontroli metabolicznej w przyszłości – nie wiadomo jednak w jakim mechanizmie, i czy sam stan kwasicy może mieć związek z intensywnością destrukcji komórek beta. Ponadto, w badanej grupie ocenimy czy poziom B-cfDNA mierzony podczas rozpoznania może pomóc przewidzieć czy dane dziecko wejdzie w częściową remisję cukrzycy – a jeśli tak, to na jak długo. W tym celu planujemy zaprosić dzieci z noworozpoznaną CT1 do 12-miesięcznej obserwacji, podczas której będziemy co 3 miesiące pobierać krew (w której oznaczymy poziom B-cfDNA oraz c-peptyd będący markerem wydzielania insuliny przez pozostałe komórki beta) oraz zbierać dane kliniczne mówiące o tym, czy pacjent nadal znajduje się w remisji. Dodatkowo, planujemy wykonać pomiar B-cfDNA w dwóch grupach kontrolnych. Pierwszą z nich stanowić będzie zdrowe rodzeństwo dzieci z CT1, u którego nie wykrywa się przeciwciał przeciwko wyspom trzustkowym. Przeciwciała te są znakiem rozpoznawczym procesu autoimmunizacji w CT1 i informują o ryzyku rozwoju cukrzycy w najbliższych latach – wynik dodatni dla 2 lub więcej rodzajów przeciwciał oznacza niemal pewny rozwój CT1, podczas gdy brak jakichkolwiek przeciwciał czyni rozwój choroby skrajnie nieprawdopodobnym. Drugą grupą kontrolną stanowić będą dorośli pacjenci z CT1 poddawani przeszczepom wysp trzustkowych. Podczas tej procedury pacjent otrzymuje wyspy trzustkowe zawierające komórki beta w celu poprawy wydzielania własnego insuliny i kontroli cukrzycy. Nie wszystkie jednak komórki są skutecznie przeszczepiane, a ich resztki pojawiają się w krążeniu po ok 1h od procedury – pik chcemy wykorzystać jako pozytywną kontrolę naszych oznaczeń.