

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Future perspectives in the treatment of diabetes: a literature review

Liveta Straigyte¹

¹Vilnius University, Faculty of Medicine
Vilnius, Lithuania

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a chronic, progressive disease, so it is important to diagnose and treat this disorder as soon as possible in order to prevent the development and progression of DM complications [1-5]. Adverse effects of drug therapy are often reported during the treatment of DM with conventional therapies (oral antidiabetic drugs, insulin therapy). Therefore, new and more effective methods of DM treatment, that can ensure effective glycemic control, are being actively sought. **Aim:** to review the future treatment methods of DM, described in the literature. **Methods:** analyzed publications in „PubMed“, „UpToDate“ databases, using keywords „diabetes mellitus“, „gene therapy“, „b-cells regeneration“, „stem cells“. Articles are included, which discuss the possible future perspectives of DM treatment - gene therapy, and diabetic therapy targeting β -cells and β - cells regeneration, and the application of stem cells in DM treatment. **Results and Conclusions.** One of the fastest growing areas for DM treatment is gene therapy. Results from studies in diabetic laboratory animals have shown efficacy of gene therapy in reducing hyperglycaemia [9, 12, 16]. Another, no less important area, is methods of promoting pancreatic β - cell regeneration. One of the possible methods of regeneration is cell trans-differentiation (conversion process from a differentiated cell to other cells). It is thought that the most active β - cell regeneration may occur from pancreatic exocrine cells or pancreatic duct epithelial cells. With this method, the results, while controversial, are encouraging. This requires more detailed research. Also, the stem cell transplantation in the treatment of DM, showed good results. Induced Pluripotent Stem Cells (iPSC) could be used in these studies to avoid ethical concerns. The best results for DM treatment were obtained by transplanting diabetic rats from pancreatic ducts iPSC. Stem cells of other origins, such as those of mesenchymal origin, bone marrow and adipose tissue, are also being studied. Thus, the results obtained in laboratory animal studies offer great hope for the future adaptation of individualized interventions to DM patients using techniques such as gene therapy and stem cell, β - cell regeneration techniques. Of course, further research is needed that would not only use animal models or donor organs, but would take place in a real human micro-environment. However, based on the results of existing studies, it is believed that these methods could potentially lead to better clinical outcomes and are likely to have fewer adverse effects in the treatment of DM.

Keywords: diabetes, gene therapy, stem cells.

Cukrinio diabeto gydymo ateities perspektyvos: literatūros apžvalga

Liveta Straigyte¹

¹Vilniaus Universitetas, Medicinos fakultetas
Vilnius, Lietuva

Santrauka

Cukrinis diabetas (CD) - yra lėtinė, progresuojanti liga, todėl svarbu kiek įmanoma greičiau diagnozuoti ir pradėti gydyti šį sutrikimą, tam, kad būtų užkirstas kelias CD komplikacijų atsiradimui bei progresavimui [1-5]. Gydant CD įprastais gydymo metodais (peroraliniai antidiabetiniai medikamentai, insulinoterapija), neretai patiriama nepageidaujamų medikamentinės terapijos poveikių. Todėl yra aktyviai ieškoma naujų CD gydymo metodų, galinčių užtikrinti efektyvią glikemijos kontrolę. **Tikslas:** apžvelgti literatūroje aprašomus ir plačiai tyrinėjamus CD ateities gydymo metodus. **Metodika:** analizuotos publikacijos duomenų bazėse „PubMed“, „UpToDate“, pasitelkiant raktažodžius „diabetes mellitus“, „gene therapy“, „β -cells regeneration“, „stem cells“. Įtraukti straipsniai, kuriuose aptariamos galimos CD gydymo ateities perspektyvos - genų terapija bei metodai, nukreipti į kasos β - ląsteles, jų regeneraciją, replikaciją ir kamieninių ląstelių taikymą CD gydyme. **Rezultatai ir apibendrinimas.** Viena sparčiausiai tobulinamų sričių CD gydymui yra genų terapija. Tyrimuose su laboratoriniais gyvūnais, turinčiais diabetą, gauti rezultatai parodė genų terapijos taikymo efektyvumą, reikšmingai sumažinant hiperglikemiją [9, 12, 16]. Kita, ne mažiau svarbi sritis yra kasos β - ląstelių regeneracijos skatinimo metodai. Vienas iš galimų regeneracijos metodų - ląstelių transdiferenciacija (vieno tipo ląstelių virtimas kito tipo ląstelėmis). Manoma, kad aktyviausiai β - ląstelių regeneracija gali vykti iš kasos egzokrininių ląstelių arba kasos latakų epitelinių ląstelių. Taikant šį metodą, rezultatai kontraversiški, todėl reikalingi detalesni tyrimai. Taip pat gerais rezultatais neatsilieka ir kamieninių ląstelių persodinimo metodika gydant CD. Vengiant kylančių etinių problemų, šiems tyrimams galėtų būti naudojamos indukuotos pluriipotentinės kamieninės ląstelės (iPKL). Geriausi rezultatai CD gydymui gauti persodinant diabetinėms žiurkėms iš kasos latakų paimtas iPKL. Taip pat atliekami tyrimai ir su kitos kilmės kamieninėmis ląstelėmis - mezenchiminėmis kilmės, kaulų čiulpų bei riebalinio audinio kamieninėmis ląstelėmis. Taigi, šiuo metu gauti rezultatai atliekant tyrimus su laboratoriniais gyvūnais teikia daug vilčių ateityje turėti galimybę pritaikyti individualizuotas intervencijas sergantiesiems CD žmonėms, pasitelkiant tokius metodus kaip genų terapiją ir kamienines ląsteles, β - ląstelių regeneraciją skatinančius metodus. Žinoma, reikalingi tolimesni tyrimai, kuriuose būtų naudojami ne vien gyvūnų modeliai ar donoriniai organai, tačiau jie vykėtų realioje žmogaus organizmo mikroaplinkoje. Tačiau remiantis jau esamų tyrimų rezultatais, manoma, kad šie metodai potencialiai galėtų padėti pasiekti geresnių klinikinių rezultatų ir, tikėtina, kad turėtų mažesnę nepageidaujamą poveikį gydant CD.

Raktiniai žodžiai: diabetas, genų terapija, kamieninės ląstelės.

Įvadas

Cukrinis diabetas (CD) - tai lėtinė, progresuojanti liga, atsirandanti dėl sumažėjusios insulino sekrecijos kasos beta ląstelėse ir sumažėjusio audinių jautrumo insulinui, priklausomai nuo CD tipo [1]. CD gali būti skirstomas į keletą tipų, tačiau dažniausiai yra diagnozuojamas 1 ir 2 tipo CD [1]. 1 tipo CD siejamas su sumažėjusia insulino produkcija dėl kasos beta ląstelių autoimuninės destruktijos, o 2 tipo CD yra būdinga sumažėjęs periferinių audinių jautrumas insulinui bei sumažėjusi insulino sekrecija [1]. Kalbant apie CD, vienas svarbiausių aspektų - ankstyva diagnostika ir šios ligos gydymas, tam, kad būtų užkirstas kelias ir/ar sulėtinama potencialių CD komplikacijų, tokių kaip diabetinė nefropatija, retinopatija, neuropatija bei širdies ir kraujagyslių ligos, atsiradimas ir/arba progresavimas [2-5]. CD lemia dideles medicinines, socialines ir ekonomines problemas daugelyje Pasaulio šalių [6]. Tam, kad būtų galima sumažinti dėl šio susirgimo atsirandančią „socioekonominę naštą“, svarbu skirti dėmesį mokslo pažangai CD gydymo technologijų tobulinimo bei jų plėtros srityse [7]. Pastaruoju metu svarbios CD gydymo tobulinimo ateities kryptys, yra terapiniai metodai, nukreipti į β - ląstelių regeneracijos galimybes bei taip pat aktuali ir daug žadanti mokslo kryptis - genų terapija ir jos taikymas CD gydyme [8]. Remiantis literatūros duomenimis, genų terapija skirstoma į susijusią su virusais ir nesusijusią su virusais. Viename iš tyrimų buvo nustatyta, kad adeno - asocijuoto viruso (AAV) vektoriumi pagrįsta genų terapija sustiprina ilgalaikę glikemijos kontrolę bei gali užkirsti kelią antrinėms CD komplikacijoms [9]. Šiame straipsnyje bus apžvelgiamos minėtos aktualiausios ir plačiai mokslinėje literatūroje aprašomos ateities CD gydymo perspektyvos: genų terapijos taikymas ir terapiniai metodai, nukreipti į kasos β - ląsteles bei jų regeneraciją.

Genų terapija

Genų terapija gali būti apibrėžiama kaip tam tikros genetinės medžiagos integravimas į specifines tikslines ląsteles, siekiant užkirsti kelią tam tikrai ligai ar ją išgydyti. Genų terapijos esmė CD gydyme - funkcinių genų (pvz.: insulino geno) įvedimas į žmogaus organizmo tikslines ląsteles, kurios galėtų užtikrinti pakankamą insulino sekreciją. Yra

keletas skirtingų metodų, kuriuos naudojant insulino genas gali būti įvedamas į įvairius audinius/ląsteles, tokius kaip raumenys, kasa, kepenys, adipocitai. Vienas jų - virusinių vektorių (dažniausiai - lentivirusų, AAV vektorių) technologijų pritaikymas bei galimi kiti metodai, nesusiję su virusais: geno perneša liposomose ar grynos deoksiribonukleorūgšties (DNR) molekulės injekavimas [10]. Taip pat įdomu tai, kad tyrinėjant *in vitro* žarnyno enteroendokrinines K-ląsteles, buvo nustatyta, kad jos turi daug panašumų į kasos β - ląsteles. Šios ląstelės sintetina nuo gliukozės priklausomą insulinotropinį polipeptidą (GIP) bei turi prohormono konvertazes, svarbias proinsulino konvertavimo procesams. Tyrimuose dažnai naudojamos transgeninės pelės su diabetu, išprovokuotu panaudojant Streptozotociną (vaistą, slopinantį insulino išskyrimą iš kasos β - ląstelių). Atlikus genetines modifikacijas naudojant šių pelių enteroendokrinines K - ląsteles, ir GIP promotorių, buvo gauta insulino sekrecija iš šių ląstelių, galinti užtikrinti normalią gliukozės koncentraciją plazmoje [11]. Tai rodo, kad enteroendokrininės K - ląstelės gali susintetinti pakankamą insulino kiekį gliukozės homeostazės užtikrinimui.

Visai neseniai buvo pristatytas genų terapijos metodas, pagrįstas tiek insulino, tiek gliukokinazės genų ekspresija griaučių raumenų ląstelėse, panaudojant AAV vektorius genetinėms modifikacijoms. Pagrindinės priežastys, kodėl pasirenkama AAV vektoriai yra tai, kad jie sukelia nestiprią imuninę reakciją, bei gali užkrėsti tiek besidauginančias ląsteles, tiek ir ramybės būsenoje esančias („miegančias“) ląsteles, neintegruodami ląstelės - šeimininkės genomo. Dėl šių savybių AAV vektoriai yra vieni geriausių kandidatų genų terapijos taikymui. Remiantis literatūra, akivaizdu, kad normoglikemija gali būti ilgalaikės efektyvios genų terapijos taikymo CD

gydymui rezultatas, nenaudojant egzogeninio insulino injekcijų [9]. Kaip vienas iš pavyzdžių yra tyrimas [12], kuriame tirti laboratoriniai gyvūnai (pelės bei šunys), turintys diabetą, išprovokuotą streptozotocino. Jiems buvo atlikta insulino ir gliukokinazės genų įvedimas į skeleto raumenis, panaudojant AAV vektorius. Šių dviejų genų ekspresija aktyvina GLUT4 (vieno iš gliukozės pernašos baltymų) ir gliukokinazės fermento ekspresiją bei translokaciją, o tai palengvina gliukozės įsisavinimą ir sunaudojimą minėtose skeleto raumenų ląstelėse ir tuo pačiu padeda sumažinti gliukozės koncentraciją plazmoje. Taip pat gliukokinazės fermentas palengvina gliukozės fosforilinimo procesus skeleto raumenyse ir atlieka gliukozės jutiklio funkciją - reaguodamas į gliukozės koncentracijos pakitimus kraujyje, padeda užtikrinti reikiamą insulino kiekį normoglikemijos palaikymui. Pastaruoju metu daug dėmesio kreipiamas į tyrimus, kuriuose naudojamas laboratorinių pelių humanizuotas kepenų modelis. Viename iš tyrimų [13] buvo naudojamas AAV 2-ojo serotipo vektorius, kuris į kepenų ląsteles pernešė kasos ir dvylikapirštės žarnos homeobox - 1 geną (kitai vadinamo insulino promotoriaus faktorių - 1-ąjį), koduojantį kasos β - ląstelių vystymąsi ir brendimą. Pasitelkus fluorescencinę mikroskopiją, buvo nustatyta

fluorescuojančiųjų baltymų ekspresija, o tai rodo, kad insulino promotoriaus faktoriaus 1-ojo genas lemia ektopinę insulino sekreciją kepenyse ir tokiu būdu gali būti užtikrinama geresnė glikemijos kontrolė bei efektyviai sumažinama gliukozės koncentracija diabetu sergančių pelių kraujyje.

Taip pat dar vienas svarbus genas, apibrėžiantis endokrininę kasos vystymosi kryptį, yra neurogeninas 3 (Ngn3) [14]. Šio geno įvedimas į kepenų ląsteles, panaudojant adenovirusą, taip pat lemia insulino produkciją ir aktyvina kepenų ovaliųjų ląstelių transdiferenciaciją (konversiją į kito tipo ląsteles). Visgi, manoma, kad idealu būtų nukreipti procesą į promotorių esančius kito tipo ląstelėse, kuriose būtų pavyzdžiui kepenų tipo pyruvato kinazė (L - PK), gliukozės 6 - fosfatazė (G6Pase), fosfo - enolpiruvato karboksikinazė (PEPCK), S - 14, albuminas, ar į insuliną panašų augimo faktorių surišantis baltymas - 1 (IGFBP - 1). Aktyvinant šių promotorių genus, hepatinės insulino genų terapijos metu yra gaunama insulino sekrecija, tačiau pastebėta, kad ji yra silpna, nes šie genai kepenų ląstelėse yra per silpnai aktyvinamai, net ir veikiant juos sąlyginai stipriais promotoriais (tokiais kaip citomegalovirusas) [15].

Kita genų terapijos kryptis nesusijusi su virusais. Pagrindinis nevirusinis genetinės medžiagos perkėlimo metodas - tiesioginė plazmidinės DNR su insulino fragmentais, grynos arba integruotos liposomose, injekcija (intraveninė, intraportinė, intraraumeninė). Retrospektyviais duomenimis, šios plazmidinės DNR injekcija į laboratorinių žiurkių, su streptozotocino indukuotu diabetu, kepenis ir skeleto raumenis, lėmė normoglikemiją atitinkamai 1 savaitę ir 30 savaitių [16].

Apibendrinant galima teigti, kad nevirusiniai metodai laikomi saugiais, ekonomiškai efektyviais, paprastais naudoti metodais, nesukelia imuninio atsako, tačiau paprastai turi mažesnę genų integravimo efektyvumą, lyginant su virusiniais genų integravimo metodais [17].

Terapiniai metodai, nukreipti į kasos β - ląsteles

Kaip jau minėta, 1 tipo CD yra siejamas su β - ląstelių funkcijos sutrikimu ir jų destrukcija. Ląstelių transdiferenciacija (konversija į kito tipo ląsteles), kamieninių ląstelių taikymas bei β - ląstelių replikacijos aktyvinimas - literatūroje plačiai aprašomi pagrindiniai terapiniai metodai, kuriuose taikiniu tampa kasos β - ląstelės, bandant įvairiais būdais atstatyti jų funkciją, sunaikintas kasos β - ląsteles bei insulino sekreciją [18-33].

Transdiferenciacija - tai endogeninis konversijos procesas, skirtingos diferenciacijos ląstelių virtimas kito tipo ląstelėmis. Šis procesas pagrįstas ląstelės užprogramavimu, tam, kad kasos β - ląstelės galėtų regeneruoti iš kito tipo ląstelių arba regeneruotų iš suaugusio žmogaus kasos β - ląstelių pirmtakių (neogenezės procesas) [19-20]. Pastaraisiais metais mokslininkai aktyviai tiria β - ląstelių regeneracijos galimybes iš skirtingų tipų ląstelių [19]. Rezultatai, nors ir kontraversiški, tačiau teikia vilčių. Daroma prielaida, kad β - ląstelių neogenezė iš kasos pirmtakinių ląstelių gali prasidėti kasos latakuose po gimimo. Taip pat yra tyrimų, įrodančių, kad β - ląstelės gali daugintis ir bręsti suaugusio žmogaus kasos latakiniame audinyje [19]. Todėl manoma, kad tinkamiausios ląstelės „kandidatės“ β - ląstelių regeneracijai yra kasos egzokrininės ląstelės, kaip pavyzdžiui, acinarinės arba kasos latakų epitelinės ląstelės dėl šių ląstelių giminingumo kasos β - ląstelėms ir diferenciacijos potencialo. Buvo manyta, kad kasos latakų ląstelės gali pačios savaime transdiferencijuotis į β - ląsteles, tais atvejais, kai β - ląstelių pažeidimas įvyksta dėl kasos latakų sukkelto pažeidimo, pavyzdžiui

atliekant jo perrišimą. Tačiau naujausias tyrimas [12], kuriame buvo atliekamos eksperimentinės manipuliacijos su latakais, nebuvo pastebėta, kad pažeistos β - ląstelės regeneruotų iš kasos latakų ląstelių, todėl šiai teorijai pagrįsti reikalingi tolimesni tyrimai. Taip pat, šalia tyrimų, vertinančių pirmtakinių kasos ląstelių transdiferenciaciją į kasos β - ląsteles, yra duomenų ir apie kasos α ir net δ - ląstelių gebėjimą virsti kasos β - ląstelėmis [21], tačiau šioms teorijoms patikrinti reikalingi taip pat tolesni tyrimai, kuriuose būtų naudojami ne vien tik gyvūnų modeliai ar donoriniai organai, tačiau jie vykėtų realioje žmogaus organizmo mikroaplinkoje.

Likus daug neatsakytų klausimų apie kasos ląstelių transdiferenciacijos galimybes, ieškoma alternatyvių kasos β - ląstelių atkūrimo galimybių. Viena jų galėtų būti embrioninių kamieninių ląstelių (EKL) panaudojimas. Yra žinoma, kad embriono vystymosi metu kasos epitelio pluriipotentinės pirmtakinės ląstelės diferencijuojasi į skirtingų linijų ląsteles, tokias kaip kasos latakų ląstelių linija, egzokrininių ir endokrininių ląstelių linijas. Tačiau pagrindinė problema kamieninių ląstelių naudojimo, tiek tyrimuose, tiek klinikinėje praktikoje, yra kylantys apribojimai dėl etinių problemų, nes yra reikalingos ankstyvosios vystymosi stadijos, 5-7 dienų amžiaus embriono, kamieninės ląstelės. Bandant išvengti šio apribojimo, kuriamos indukuotos pluriipotentinės kamieninės ląstelės (iPKL, angl.- *induced Pluripotent Stem Cell*). Tai yra somatinės (pvz.: odos, riebalų) ląstelės su „perprogramuotu“ branduoliu, įterpiančios į jas specialius genus, dažnai virusų pagalba, tam, kad jos įgautų EKL būdingų savybių. Šios ląstelės, kaip ir EKL, turi galimybę diferencijuotis į visų gemalinių sluoksnių (ektodermos, endodermos ir mezodermos) ląstelių linijas. Iš kasos latakų paimtos iPKL yra veikiamos keletas faktorių: Klf4, lenti - Oct3/4, Sox2 and c - Myc retroviruso [22]. Visai neseniai pateikti klinikinių tyrimų rezultatai rodo, kad yra gautos ląstelės, kurios gali diferencijuotis į β - ląsteles, labai panašias į kasos β - ląsteles, išskiriamas iš žmogaus organizmo [23]. Po šių ląstelių transplantavimo į diabetinių pelių organizmą, per 2 savaites laiko iš kamieninių ląstelių susidariusios β - ląstelės sekretavo insuliną, reaguodamos į gliukozės koncentraciją kraujyje ir efektyviai palaikė normoglikemiją. Šie rezultatai nuteikia labai viltingai dėl galimybės ateityje taikyti EKL arba iPKL kaip β - ląstelių pakaitinę terapiją žmonėms, sergantiems CD [24]. Be viso to, literatūroje yra daug tyrimų, kuriuose aptariami mezenchiminiai

kamieninių ląstelių (MKL) terapijos taikymo pranašumai gydant CD. MKL taikymas yra pagrįstas imunomoduliaciniais mechanizmais. Naudojant MKL yra sukuriama mikroaplinka, kurioje β - ląstelės yra regeneruojamos, o destrukciją sukeliančios ląstelės T - Helper1 (Th1) yra iš dalies slopinamos [25]. Nors šiose studijose mokslininkai sutaria, kad taikant MKL terapiją, hiperglikemijos kontrolė pagerėja, tačiau remiantis patikimais histologiniais įrodymais, kurie rodo, kad nediferencijuotos MKL tiesiogiai neregeneruoja β - ląstelių, siūloma MKL naudoti tik kartu su kitais standartiniais CD gydymo metodais arba transplantavus insuliną produkuojančias ląsteles iš kitų pluripotentinių ląstelių šaltinių [21, 26]. Taip pat β - ląstelių pakeitimui yra bandoma naudoti ir kaulų čiulpų kamienines ląsteles (KČKL) bei riebalinio audinio kilmės kamienines ląsteles (RKL). Tačiau pastebėta, kad KČKL gali produkuoti tik nedidelius kiekius insulino. Geresnius rezultatus demonstruoja RKL dėl mažo imunogeniškumo, stipraus imunomoduliacinio poveikio ir galimybės gaminti daugiau kamieninių ląstelių, lyginant su KČ audiniu [27]. Taip pat svarbu tai, kad RKL gavimo procedūra yra nesudėtinga ir šios kamieninės ląstelės turi didelį dauginimosi potencialą, nepriklausomą nuo paciento amžiaus [28]. Atliktoje studijoje [28] buvo diferencijuojamos RKL į insuliną produkuojančias ląsteles (IPL), kurios buvo suleidžiamos tiesiogiai į kasą streptozotocinu paveiktoms laboratorinėms žiurkėms. Atlikta kasos histologinė analizė parodė, kad po IPL transplantacijos, buvo stebėti aktyvūs kasos salelių difuzinės regeneracijos procesai. Taip pat, palyginus žiurkių kasą, kurioje injekuotos diferencijuotos IPL, su kontroline grupe (žiurkės be diabeto), reikšmingų skirtumų morfologiškai nestebėta, taip pat reikšmingai nesiskyrė ir gliukozės kiekis serume tarp grupių. Todėl galima daryti prielaidą, kad diferencijuotų IPL transplantacija pagerino diabetu sergančių žiurkių kasos salelių ląstelių morfologiją, jų regeneraciją bei funkciją. Taip pat yra tyrimų, patvirtinančių RKL efektyvumą žiurkėms su 2 tipo CD [29, 30]. Manoma, kad, esant 2 tipo CD, RKL galėtų taip pat padėti atkurti kasos salelių β - ląsteles ir mažinti hiperglikemiją, sustiprinant kasos salelių angiogenezę, slopinant ląstelių apoptozę bei padidinant jautrumą insulinui [29]. Viename iš tyrimų, naudojant žmogaus akių vokų riebalinio audinio RKL pelėms su 2 tipo CD, padidėjo insulino ir C - peptido kiekis bei reikšmingai sumažėjo IL - 6, trigliceridų ir laisvųjų riebalų koncentracijos [30]. Taigi, RKL taikymas galėtų būti palanki

terapinė strategija pacientams, sergantiems tiek 1 tipo CD, tiek 2 tipo CD, tačiau tam yra reikalingas šio terapinio metodo saugumo ir veiksmingumo patvirtinimas, atlikus detalesnes studijas.

Dar viena iš perspektyvių ateities CD gydymo strategijų galėtų būti β - ląstelių replikacijos skatinimas [18]. Yra žinoma, kad β - ląstelės vis tiek gali dalintis ir proliferuoti esant tam tikroms sąlygoms, pavyzdžiui, nutukimui ir nėštumui [31,32]. Proliferacinis β - ląstelių potencialas yra priklausomas nuo amžiaus ir organizmo rūšies. Todėl per tam tikrus procesus, vykstančius ląsteliniame/molekuliniame lygmenyje, kuriais yra reguliuojama β - ląstelių proliferacija, būtų galima paskatinti ir jų regeneraciją. Šie procesai gali vykti per atitinkamas pernašos baltymines/fermentines sistemas bei receptorių, juos aktyvuojant ir siunčiant signalą per ERK (angl.: *Extracellular signal-Regulated Kinase*) sistemą (kelia). Yra įrodyta, kad gliukozė, į gliukagoną panašus peptidas - 1 (GLP - 1), taip pat ir insulinas gali aktyvinti ląstelių mitogeniškumą PI3K /Akt/mTOR (angl.: *Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K)/Akt/mammalian Target Of Rapamycin (mTOR)*) keliu. Gliukozės veikimas per kalcineurino / NFAT (angl.: *Nuclear Factor of Activated T cells*) ir ERK kelią ir per GLP - 1 aktyvina ciklinio adenozinmonofosfato (cAMP) produkciją, kuris yra svarbus β - ląstelių proliferacijos procesams kaip energijos šaltinis [33]. Taip pat yra nustatyti įvairūs kiti faktoriai, tokie kaip žarnyno ląstelių GLP - 1, iš osteoblastų išskiriamas hormonas, osteokalcinas ir skydliaukės hormonai, galintys aktyvinti ląstelių proliferacijos procesus. Be viso to yra dar MAPK (angl.: *Mitogen-Activated Proteinkinase*) ir PI3K / Akt sistemos, per kurias taip pat reguliuojama ląstelių proliferacija. Vienas pagrindinių mitogeninių kelių yra ERK 1 / 2 fosforilinimo metu suaktyvinamas MAPK kelias, kuris turi mitogeninį efektą ne tik ląstelėms, bet ir turi įtakos įvairiems augimo faktoriams ir maistinėms medžiagoms bei hormonams [34]. Kitas labai svarbus kelias proliferacijos aktyvinimui yra minėta PI3K/Akt/mTOR sistema, kuri priklauso nuo insulino, gliukozės ir GLP - 1 [35].

Apibendrinimas

Apibendrinant galima teigti, kad rezultatai analizuojant minėtus gydymo metodus teikia daug vilčių, nes tikimasi, kad ateityje būtų galima pritaikyti individualizuotas intervencijas sergantiesiems CD žmonėms, pasitelkiant tokius metodus kaip genų terapiją ir kamienines ląsteles, β - ląstelių regeneraciją skatinančius metodus. Žinoma, reikalingi tolimesni tyrimai, kuriuose būtų naudojami ne vien tik gyvūnų modeliai ar donoriniai organai, bet procesai analizuojami realioje žmogaus organizmo mikroaplinkoje. Tačiau remiantis jau esamų tyrimų rezultatais, manoma, kad šie metodai potencialiai galėtų padėti pasiekti geresnių klinikinių rezultatų ir, tikėtina, turėtų mažesnę nepageidaujamą poveikį, gydant CD.

Išvados

1. Viena sparčiausiai tobulinamų sričių CD gydymui yra genų terapija. Tyrimuose su laboratoriniais gyvūnais, turinčiais diabetą, gauti rezultatai parodė genų terapijos taikymo efektyvumą, sumažinant hiperglikemiją [9, 12, 16];

2. Kita, ne mažiau svarbi sritis yra kasos β - ląstelių regeneracijos skatinimo metodai. Vienas iš galimų regeneracijos metodų - ląstelių transdiferenciacija (vieno tipo ląstelių virtimas kito tipo ląstelėmis). Aktyviausiai β - ląstelių regeneracija gali vykti iš kasos egzokrininių ląstelių arba kasos latakų epitelinės ląstelės. Taikant šį metodą, rezultatai, nors ir kontraversiški, tačiau teikia vilčių;

3. Gerus rezultatus rodo ir kamieninių ląstelių persodinimo metodika gydant CD. Vengiant kylančių etinių problemų, šiems tyrimams galėtų būti naudojamos indukuotos pliuripotentinės kamieninės ląstelės (iPKL). Geriausi rezultatai CD gydymui gauti persodinant diabetinėms žiurkėms iš kasos latakų paimtas iPKL;

4. Taip pat atliekami tyrimai ir su kitos kilmės kamieninėmis ląstelėmis - mezenchiminės kilmės, kaulų čiulpų bei riebalinio audinio kamieninėmis ląstelėmis. Iš šių ląstelių geriausius rezultatus atstatant pažeistas β - ląsteles rodo riebalinio audinio kamieninės ląstelės;

Literatūra

1. Gharravi AM, Jafar A, Ebrahimi M, Mahmodi A, Pourhashemi E, Haseli N, et al. Current status of stem cell therapy, scaffolds for the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2018;12:1133e9.
2. Wise J. Type 1 diabetes is still linked to lower life expectancy. *BMJ* 2016;1.
3. Khalil H. Diabetes microvascular complications: a clinical update. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2017;11:S133e9.
4. Papatheodorou K, Banach M, Edmonds M, Papanas M, Papazoglou D. Complications of diabetes. *J Diabetes Res* 2015;2015, 189525.
5. Ahmad J. The diabetic foot. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2016;10:48e60.
6. Abdulah DM, Hassan AB, Saadi FS, Mohammed AH. Impacts of self-management education on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2018;12:969e75.
7. Van Ommen B, Wopereis S, van Empelen P, van Keulen HM, Otten W, Kasteleyn M, et al. From diabetes care to diabetes cure—the integration of systems biology, ehealth, and behavioral change. *Front Endocrinol* 2018;8:1e19.
8. Zare M, Rastegar S, Ebrahimi E, Roohipoor A, Shirali S. Role of pancreatic duct cell in beta cell neogenesis: a mini review study. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2017;11:S1e4.
9. Jaen ML, Vila L, Elias I, Jimenez V, Rodo J, Maggioni L, et al. Long-term efficacy and safety of insulin and glucokinase gene therapy for diabetes: 8-Year Follow-Up in Dogs. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2017;6:1e7.
10. Wong MS, Hawthorne WJ, Manolios N. Gene therapy in diabetes. *Self Nonself* 2010;1:165e75.
11. Tuduri E, Bruin JE, Kieffer TJ. Restoring insulin production for type 1 diabetes. *J Diabetes* 2012;4:319e31.
12. Romer AI, Sussel L. Pancreatic islet cell development and regeneration. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015;22:255e64.
13. Li H, Li X, Lam KSL, Tam S, Xiao W, Xu R. Adeno-associated virus-mediated pancreatic and duodenal homeobox gene-1 expression enhanced differentiation of hepatic oval stem cells to insulin-producing cells in diabetic rats. *J Biomed Sci* 2008;15:487e97.
14. Schwitzgebel VM, Scheel DW, Connors JR, Kalamaras J, Lee JE, Anderson DJ, et al. Expression of neurogenin3 reveals an islet cell precursor population in the pancreas. *Development* 2000;127:3533e42.
15. Handorf AM, Sollinger HW, Alam T. Genetic engineering of surrogate cells for treatment of type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Mellitus* 2015;5:295e312.
16. Yoon JW, Jun HS. Recent advances in insulin gene therapy for type 1 diabetes. *Trends Mol Med* 2002;8:62e8.
17. M. Nishikawa, L. Huang. Nonviral vectors in the new millennium: delivery barriers in gene transfer. *Hum. Gene Ther.*, 12 (2001), pp. 861-870.
18. Migliorini A, Bader E, Lickert H. Islet cell plasticity and regeneration. *Mol Metab* 2014;3:268e74.
19. Kim HS, Lee MK. β -Cell regeneration through the transdifferentiation of pancreatic cells: pancreatic progenitor cells in the pancreas. *J Diabetes Investig* 2016;7:286e96.
20. Aguayo-Mazzucato C, Bonner-Weir S. Pancreatic β -Cell regeneration as a possible therapy for diabetes. *Cell Metabol* 2018;27:57e67.
21. Kono TM, Sims EK, Moss DR, Yamamoto W, Ahn G, Diamond J, et al. Human adipose-derived stromal/stem cells protect against STZ-induced hyperglycemia: analysis of hASC-derived paracrine effectors. *Stem Cell* 2014;32:1831e42.
22. Schmidt R, Plath K. The roles of the reprogramming factors Oct4, Sox2 and Klf4 in resetting the somatic cell epigenome during induced pluripotent stem cell generation. *Genome Biol* 2012;13:251.
23. Chen C, Cohrs CM, Stertmann J, Bozsak R, Speier S. Human beta cell mass and function in diabetes: recent advances in knowledge and technologies to understand disease pathogenesis. *Mol Metab* 2017;6:943e57.
24. Millman JR, Xie C, Van Dervort A, Gürtler M, Pagliuca FW, Melton DA. Generation of stem cell-derived β -cells from patients with type 1 diabetes. *Nat Commun* 2016;7:1e8.
25. Xiao X, Gittes GK. Concise review: new insights into the role of macrophages in β -cell proliferation. *Stem Cells Transl Med* 2015;4:655e8.
26. Zang L, Hao H, Liu J, Li Y, Han W, Mu Y. Mesenchymal stem cell therapy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndrome* 2017;9:1e11.
27. Frese L, Dijkman PE, Hoerstrup SP. Adipose tissue-derived stem cells in regenerative medicine. *Transfus Med Hemotherapy* 2016;43:268e74.
28. Amer MG, Embaby AS, Karam RA, Amer MG. Role of adipose tissue-derived stem cells differentiated into insulin-producing cells in the treatment of type 1 diabetes mellitus. *Gene* 2018;654:87e94.
29. Hu J, Fu Z, Chen Y, Tang N, Wang L, Wang F, et al. Effects of autologous adipose-derived stem cell infusion on type 2 diabetic rats. *Endocr J* 2015;62:339e52.
30. Nam JS, Kang HM, Kim J, Park S, Kim H, Ahn CW, et al. Transplantation of insulin-secreting cells differentiated from human adipose tissue-derived stem cells into type 2 diabetes mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;443:775e81.
31. Ernst S, Demirci C, Valle S, Velazquez-Garcia S, Garcia-Ocana A. Mechanisms in the adaptation of maternal β -cells during pregnancy. *Diabetes Manag* 2011;1:239e48.

32. Linnemann AK, Baan M, Davis DB. Pancreatic β -cell proliferation in obesity. *Adv Nutr* 2014;5:278e88.
33. Benthuisen JR, Carrano AC, Sander M. Advances in cell replacement and regeneration strategies for treating diabetes. *J Clin Invest* 2016;126:3651e60.
34. Lake D, Corr^ea SAL, Müller J. Negative feedback regulation of the ERK1/2MAPK pathway. *Cell Mol Life Sci* 2016;73:4397e413.
35. Kulkarni RN, Mizrahi EB, Ocana AG, Stewart AF. Human β -cell proliferation and intracellular signaling: driving in the dark without a road map. *Diabetes* 2012;61:2205e13.