

Lydie Plecítá Hlavatá

# Inzulinem to nekončí

ZDRAVÉ BETA-BUŇKY JSOU BUDOUCNOSTÍ LÉČBY DIABETU

**Cukrovka (diabetes mellitus) je chronické onemocnění, jehož hlavním znakem je porušená glukózová rovnováha v těle, která se projevuje zvýšenou hladinou krevního cukru (hyperglykemií). Porozumění procesům kontroly glukózy na buněčné a molekulární úrovni otevírá cesty k novým způsobům léčby.**

Hladinu cukru v krvi reguluje hormon inzulin (Vesmír 101, 40, 2022/1). Je produkován pankreatickými beta-buňkami, jež jsou součástí Langerhansových ostrůvků slinivky břišní (pankreatu). Zvýšená hladina cukru v krvi indukuje výlev inzulinu z pankreatických beta-buněk, který následně signalizuje v periferních tkáních (zejména játrech, kosterní svalovině a tuku), že je potřeba odstranit cukr z oběhu vstřebáním do těchto tkání. Cukr je následně přetvořen na zásobní produkty jako glykogen či tuk.

Rozlišujeme dva typy tohoto onemocnění. Cukrovka 1. typu je autoimunitního původu. Imunitní systém reaguje proti samotným beta-buňkám a jejich úbytek následně způsobí nedostatek inzulinu pro regulaci hladiny glukózy. Cukrovka 2. typu v populaci převažuje a je asociována převážně s obezitou a nezdravým životním stylem. Ačkoliv je inzulin beta-buňkami produkován, snižuje se citlivost tkání k inzulinové regulaci (nastává tzv. inzulinová rezistence) a chronicky se zvyšuje hladina krevního cukru. To má za následek sekundární komplikace v podobě poškození tkání, jako například očí (retinopatie), nervů (neuropatie), ledvin (nefropatie) atd. S růstem životní úrovně v posledních desetiletích celosvětově výrazně narůstá prevalence tohoto onemocnění, zejména cukrovky 2. typu.

Převládající léčba aplikací inzulinu (u cukrovky 1. typu), resp. podáváním antidiabetik a dietou (u cukrovky 2. typu) rozhodně není konečným řešením, neboť představuje poměrně invazivní přístup a pacientům přináší mnohé strasti. Díky novým molekulárním technikám, zejména na úrovni jednotlivých buněk, se v poslední době ukazují další možnosti, jak přispět k zachování zdravých beta-buněk, a tím nástup cukrovky včas odvrátit.

## REDOXNÍ ROVNŮHA V BETA-BUŇKÁCH

Beta-buňka je majoritní endokrinní buněčný typ, který se nachází ve zdravých Langerhansových neboli pankreatických ostrůvcích slinivky. Již před mnoha lety byl popsán mechanismus výlevu inzulinu jakožto odpovědi na zvýšenou koncentraci glukózy. Zahnuje metabolickou dráhu zpracování glukózy (glykolýzu), dále oxidativní metabolismus jejich metabolitů v mitochondriích, který vyústí v produkci buněčné energetické molekuly ATP. Ta následně inhibicí kanálu  $K_{ATP}$  ovlivňuje přenos draslíkových iontů přes plazmatickou membránu buňky. Inhibice kanálu způsobuje depolarizaci plazmatické membrány a následný vtok vápníkových iontů, které umožní vylití inzulinových granulí mimo buňku (obr. 1).

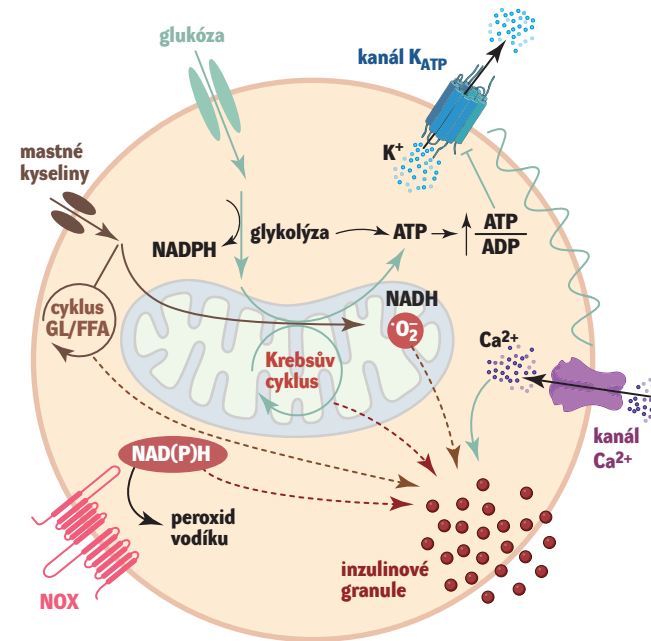
Toto dogma výlevu inzulinu bylo považováno za konečné, a tak další výzkum v oblasti beta-buněk a pankreatických

ostrůvků stagnoval. V posledních letech se ale ukazuje, že tento centrální mechanismus výlevu je laděn mnoha dalšími metabolity, které vznikají při zpracování glukózy v beta-buňce a jsou důležité i z hlediska dlouhodobého působení (obr. 1). Jedním takovým metabolitem jsou reaktivní formy kyslíku, zejména peroxid vodíku, které vznikají např. během aktivity mitochondrií při výrobě ATP jako její vedlejší produkt nebo pomocí specifických enzymů během buněčných pochodů. V nízké koncentraci a krátkodobě fungují jako důležité regulátory buněčných pochodů (redoxní signalizace). Zvýšené množství v dlouhodobém horizontu způsobuje jejich nahromadění, tzv. oxidativní stres, který poškozuje buněčné komponenty a je součástí řady patologií včetně cukrovky.

V posledních letech se ukazuje, že právě beta-buňky udržují křehkou redoxní rovnováhu a používají redoxní signalizaci ke správné funkci. Narušení redoxně-oxidační rovnováhy u beta-buněk vede k rozvoji cukrovky. Výzkumem jednoho z enzymů, které tuto rovnováhu v beta-buňkách ovlivňují, NADPH oxidázy 4 (NOX4), se dlouhodobě zabýváme. Zjistili jsme, že během akutní signalizace výlevu inzulinu jakožto odpovědi na zvýšenou přítomnost glukózy dochází k metabolické aktivaci NOX4. Následná produkce peroxidu vodíku spolu s buněčným ATP vedou k efektivnímu výlevu inzulinu a správné funkci beta-buněk (obr. 1). Zároveň ale při chronickém nadbytku živin (a tím i buněčného substrátu, např. glukózy), který je v moderní společnosti běžný (přejídání), může dojít k dlouhodobé aktivaci enzymu NOX4 a jeho zvýšené produkci peroxidu vodíku. Tomu se již beta-buňka v dlouhodobém měřítku neumí bránit. Mění se signalizace, která může vést k aktivaci imunitního systému a zánětu provávajícího cukrovku. Podobně samotné mastné kyseliny, které se při chronickém přejídání uvolňují do krve z tučné stravy v nadbytku, mohou aktivovat produkci kyslíkových radikálů z mitochondrií beta-buněk a redoxní signalizaci dlouhodobě měnit (obr. 1).

Redoxní stav beta-buněk je tedy důležitým hráčem v regulaci fyziologických a patologických pochodů. Jeho účinky závisejí zejména na množství a časové stopě. Jeho detailní výzkum v beta-buňkách může přinést poznatky umožňující včasnou intervenci

**RNDr. LYDIE PLECÍTÁ HLAVATÁ, Ph.D., (\* 1977)** vystudovala Přírodovědeckou fakultu UK, po stáži na Univerzitě v Göteborgu a Univerzitě v Salcburku nastoupila do Fyziologického ústavu AV ČR, kde se nyní v Oddělení výzkumu pankreatických ostrůvků zabývá výzkumem beta-buněk v souvislosti s rozvojem cukrovky.

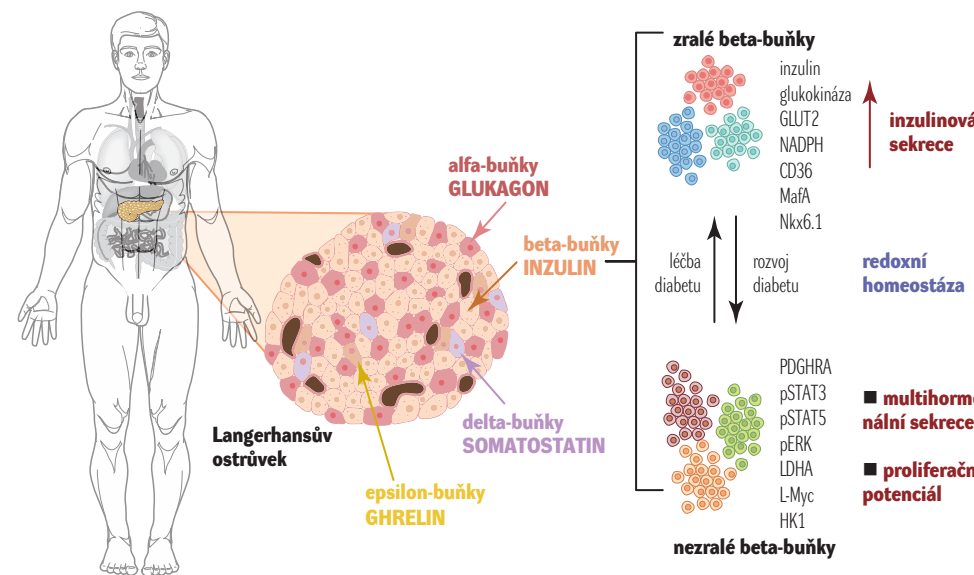


**1. Mechanismus výlevu inzulinu u beta-buněk. Glukóza je metabolizována v beta-buňkách glykolýzou a mitochondriální oxidací na molekuly ATP, které inhibují draslíkový kanál ( $K_{ATP}$ ). To způsobí depolarizaci plazmatické membrány buňky a vtok vápníkových iontů. Vápníkové ionty pak regulují výlev inzulinu z inzulinových granulí. Mastné kyseliny jsou metabolizovány v mitochondriích a zároveň v cyklu GL/FFA (glycerolipid/free fatty acid cycle), během kterého dochází k rozkladu mastných kyselin (lipolýze) a jejich tvorbě (lipogenezi). Během zpracování glukózy (aktivací enzymu NOX) i mastných kyselin (aktivitou mitochondriálního respiračního řetězce) vznikají reaktivní formy kyslíku, které podporují výlev inzulinu, stejně jako další vznikající metabolity.**

pomocí specificky cílených antioxidantů. Ta by mohla pomoci oddálit vývoj cukrovky zejména 2. typu.

## BUNĚČNÁ TRANSFORMACE

Dalším důležitým poznatkem výzkumu pankreatických beta-buněk je odhalení jejich heterogenity. Metoda RNA



**2. Beta-buněčná heterogenita a možnosti přeprogramování. Langerhansův ostrůvek slinivky břišní obsahuje různé druhy endokrinních buněk, přičemž beta-buňky převládají. Jejich populace je značně heterogenní. Zjednodušeně, vznikají subpopulace zralých beta-buněk (podmíněno příklady exprimovaných genů), které dobře odpovídají na živiny v krvi výlevem inzulinu, a nezralé subpopulace beta-buněk (opět podmíněno příklady exprimovaných genů), které mají buď proliferační potenciál, nebo jsou multihormonální a nespecifické. Během rozvoje diabetu se jejich poměr mění ve prospěch nezralých beta-buněk.**