

# Az immunológiai prevenció lehetősége 1-es típusú diabetes mellitusban

Kis János, Engelmann Péter, Heyam Jalahej, Orbán Tihamér

Az 1-es típusú diabetes mellitus (T1DM) hozzávetőleg négy milliárd embert érint Észak-Amerikában és Európában, ez a teljes diabeteses populáció 10%-át jelenti. Magyarország a közepes rizikójú országok közé tartozik. A T1DM tipikusan polyuriával, polydipsiával és fogyással, gyermekkorban kezdődő, relatíve gyorsan kialakuló betegség. A felnőtteket érintő, lassan T1DM-be progrediáló diabetes-alcsoport – Latent Diabetes of Adulthood (LADA) – feltehetően szintén közel 10%-át teszi ki a 2-es típusú diabeteses (T2DM) betegeknek (1). A T1DM egy életre szóló betegséget jelent, amely számos akut és krónikus szövödményhez vezethet. Szemben a 2-es típusúval, amelyet az inzulinrezisztencia és a relatív inzulinhiány jellemez, az 1-es típusú diabetes mellitus alapvetően inzulinhiányos állapot, amely az inzulintermelő  $\beta$ -sejtek krónikus, autoimmun pusztulása miatt alakul ki.

## Patomechanizmus

Kóros autoimmunitás alakulhat ki minden olyan antigén ellen, amellyel szemben az immunrendszer korábban nem vált toleránssá (centrális tolerancia), azaz az autoantigén nem prezentálódott megfelelően a thymusban a T-sejtek érése során, így elmaradhatott az – egyébként normálisan bekövetkező – autoreaktív T-sejtek klonális pusztulása. Kialakulhat autoimmunitás úgy is, hogy korábban rejtett antigének válnak elérhetővé az immunrendszer számára például fertőzés vagy trauma következtében, továbbá az immunrendszer érzékenyítéséhez vezethet az is, ha egy patogén mikroorganizmus ellen termelődött antitestek keresztreakciót adnak egy autoantigénnel, az autoantigén és a mikroorganizmus közötti molekuláris mimikri miatt. Ez a teória magyarázná a tejfehérje vagy a vírusfertőzés szerepét a T1DM patogenezisében. A T1DM incidenciájának tavaszi és őszi halmozódása, a frissen diag-

nosztizált eseteknél mért emelkedett Coxsackie-vírus-ellenes antitesttiter, sőt, néhány esetben a vírus kimutatása a hasnyálmirigyből is támogatja a vírusfertőzés triggerelő hatását. Felmerült a védőoltás lehetősége e mikroorganizmusok ellen, azonban a szóba jövő vírusok száma olyan nagy, hogy ez kivitelezhetetlen (2).

Az autoimmun válasz kialakulásában – a jelenlegi ismeretek alapján – az úgynevezett regulátoros T-sejtek defektusa is fontos szerepet játszik. A regulátoros T-sejtek legelfogadottabb markerei, a CD25 (cluster of differentiation 25, amely az interleukin-2-receptor egyik alegysége) nagy mennyiségben való megjelenése a sejtfelszínen, illetve egy transzkripciót szabályozó protein (Foxp3) jelenléte a sejten. Ezek a regulátoros sejtek a T-sejtek CD4+, T-helper (Th) csoportjához tartoznak. Egyes feltételezések szerint CD8+, illetve egyéb T-sejt-alcsoportok is betölthetnek regulátoros funkciót. A regulátoros sejtek képesek lehetnek az immunválaszt sejttes (Th1) vagy humorális (Th2) irányba terelni, habár a legtöbb tanulmány elsősorban a sejttes immunválaszt gátló hatásukat emeli ki. T1DM-ben a Th1/Th2 egyensúly a Th1 irányába fordul. Ezt a teóriát támogatják azok az egyre gyarapodó bizonyítékok, amelyek szerint feltehetően CD8+ citotoxikus T-sejtek és makrofágok vesznek részt a  $\beta$ -sejtek közvetlen destrukciójában (insulinitis). Ezek az inzulintermelő sejteket a sejthártyájukon pórusok kialakításával, illetve citokinek (TNF- $\alpha$ : tumornekrózis-faktor alfa) segítségével pusztítják el. Humorális immunválasz, illetve funkcionáló B-sejtek nem szükségesek a T1DM kialakulásához, amit alátámaszt az is, hogy agammaglobulinaemiás gyermekben is észleltek már teljesen kifejlődött T1DM-t (3). Bár a T1DM patomechanizmusában a szigetsejtellenes antitestek (ICA: islet cell antibody; GADA: glutamic acid decarboxylase antibody; IA2-A: insulinoma associated protein-tyrosine phosphatase antibody; IAA: insulin autoantibody) közvetlenül nem vesznek részt, a betegség prognosztikájában, folyamatának követésében, a diagnózis megerősíté-

dr. Kis János<sup>1</sup> (levelező szerző/correspondent), Engelmann Péter<sup>2</sup>, dr. Heyam Jalahej, dr. Orbán Tihamér:  
Harvard Medical School, Joslin Diabetes Center, Immunológiai és Immunogenetikai Részleg,  
Boston, MA, USA. E-mail: janos.kis@joslin.harvard.edu

<sup>1</sup>Budai Irgalmasrendi Kórház, Belgyógyászati Osztály, Budapest;

<sup>2</sup>Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Immunológiai és Biotechnológiai Intézet, Pécs

## 1. TÁBLÁZAT

Az 1-es típusú diabetes mellitus rizikójának becslése. T1DM-es betegek hozzátartozói között az autoantitestek mérésével, illetve genetikai vizsgálattal megbecsülhető a diabetes kialakulásának rizikója. Az első oszlop a detektált autoantitestek számát mutatja, a második oszlop az antitestek alapján becsült rizikót, a harmadik és a negyedik a HLA- és antitest-pozitivitást is figyelembe veszi

Autoantitest-pozitivitás (IA-2, GADA, IAA, ICA)	Becsült 10 éves rizikó csak az antitestek alapján	Becsült 10 éves rizikó az antitestek + DQB1*02-0302-pozitivitás alapján	Becsült 10 éves rizikó az antitestek + egyéb rizikótényezőt jelentő HLA-típusok (DR3/4, 3/3, 4/4, 3/2, 3/9, 4/1, 4/9) alapján
0	~1%		
1	~5%	~5%	~5%
2	~25%	~25%	~25%
3 vagy 4	~65%	~90%	~55%

HLA: humán leukocytantigén; T1DM: 1-es típusú diabetes mellitus

sében alapvető fontosságúak. A T1DM patomechanizmusának egyre több részlete válik világossá, azonban a betegség oka vagy az autoimmun folyamatot elindító autoantigén még nem ismert. Az 1-es típusú diabetes mellitus egyik alcsoportja az idiopathiás forma, amelynél a  $\beta$ -sejtek destrukciójának oka ismeretlen, autoimmun folyamatra utaló jel nincs, habár az autoantitest-negativitás nem zárja ki az autoimmun folyamat lehetőségét (4). Azt is tudnunk kell, hogy a sejtes autoimmunitás vizsgálatára T1DM-ben még nincs megfelelő eszközünk. A genetikai predisponáló faktorok, mint például egyes HLA- (humán leukocytantigén) típusok (1. táblázat) régóta jól ismertek, erre rakódhat rá valamilyen triggerelő hatás (vírusfertőzés, tehéntej stb.), amelyek elindítják az autoimmun folyamatot. A T1DM legelterjedtebb modellállatával, a NOD-egérrel (non-obese diabetes) foglalkozó kísérletek, és az egyes humán vonatkozású eredmények alapján felmerült, hogy az elsődleges autoantigén a legtöbb esetben maga az inzulin vagy valamelyik előalakja (preproinzulin, proinzulin), illetve annak egy részlete lehet (5–7). Az autoimmun folyamat fejlődésével újabb antigének ellen alakul ki autoimmunitás („antigén spreading”), megjelennek a szigetsejtellenes antitestek, közben a  $\beta$ -sejtek fokozatosan pusztulnak, először a gyors inzulinválasz károsodik, később ha a  $\beta$ -sejtek mennyisége a kritikus érték alá csökken, manifesztálódik az 1-es típusú diabetes mellitus, majd eltűnésükkel abszolút inzulinhiány alakul ki (1. ábra).

## Intervenciós próbálkozások

A betegség krónikus, progresszív jellege joggal vetette fel az intervenció lehetőségét, azaz hogy kezdeti, lehetőleg praediabeteses állapotban lassítsák vagy blokkolják a  $\beta$ -sejtek destrukcióját. Az 1980-as évektől jelentek meg az első olyan klinikai vizsgálatok, amelyek immunszuppresszív terápia segítségével próbálták konzerválni a  $\beta$ -sejt-funkciót. Később egyéb immunmodulációs intervenciók kerültek előtérbe, mint például a

plazmaferézis vagy a citokinterápia, illetve (a folyamatban részt vevő sejteket blokkolandó) az antitestkezelés. Az agresszív immunszuppresszív (például glükokortikoid) módszerek részleges eredményt ugyan hoztak, azonban a kedvező hatás nem állt egyensúlyban a kezeléssel együtt járó, rendszerint súlyos, nemritkán diabetest indukáló mellékhatásokkal.

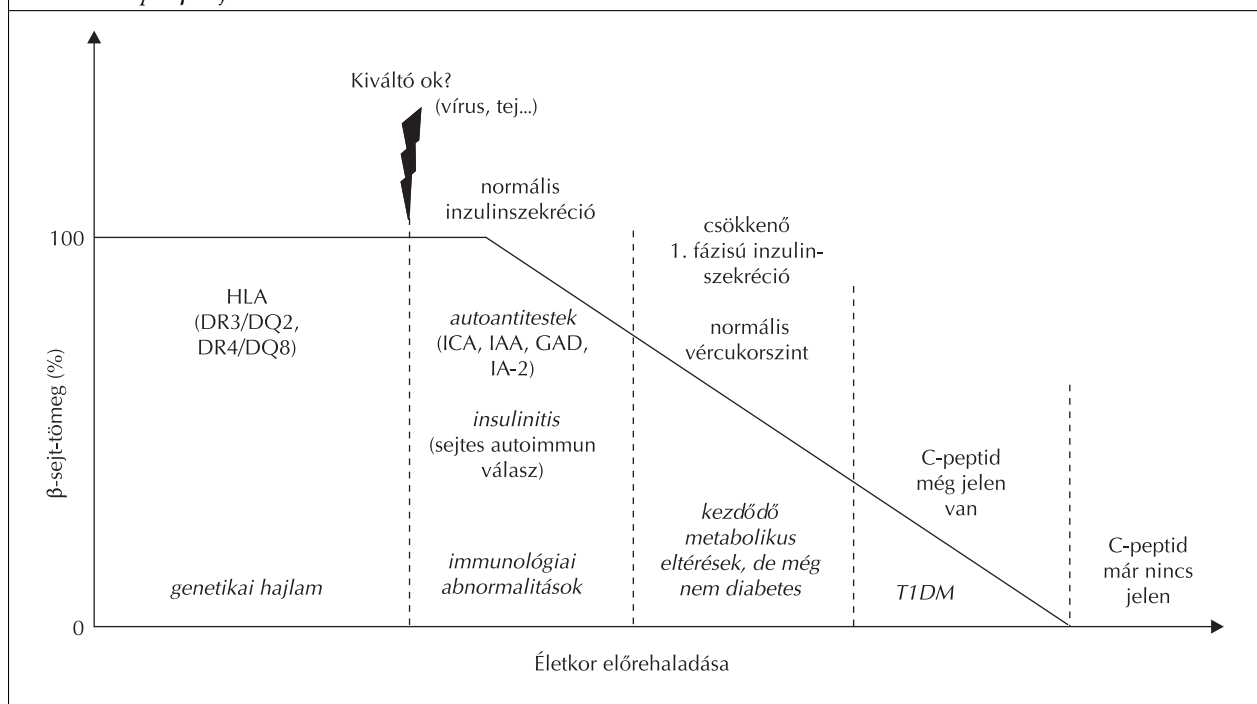
Később a tolerancia kiváltásán alapuló klinikai tanulmányok kerültek előtérbe, amelyek deszenzitizációval próbálták befolyásolni az autoimmun folyamatot. A különböző módszerek jótékony hatásukat azáltal fejthetik ki, hogy az immunválaszt a Th1 irányból a kevésbé kártékony, egyes vélemények szerint védő jellegű, Th2 irányba terelik, vagy antigén-specifikus, regulátoros T-sejteket aktiválnak, gátolják az autoreaktív T-sejteket, esetleg befolyásolják az immunsejtek közötti kommunikációt. Gondot jelent, hogy nem ismert a T1DM patogenezisében szerepet játszó elsődleges antigén. Próbálkozások történtek GAD65 peptiddel (8), egy hőszokk-fehérjével (hsp65) és magával az inzulinnal is. A Diabetes Prevention Trial-1 (DPT-1) volt a legnagyobb, inzulinnal végzett klinikai vizsgálat, amely során subcutan, illetve per os inzulint adagoltak, azonban nem értek el jelentős immunológiai, illetve klinikai hatást (9). Ebben szerepet játszhatott az, hogy az inzulin természetes, vércukorcsökkentő hatása nem tette lehetővé a deszenzitizációhoz szükséges dózis alkalmazását.

## Jelenleg folyó klinikai tanulmányok

Jelenleg a T1DM prevenciójával foglalkozó klinikai tanulmányokat a TrialNet (egy nemzetközi, 18 klinikai centrumot involváló, nemzetközi hálózat) foglalja össze, amelynek célja a betegség tanulmányozása, prevenciója és korai kezelése. A T1DM megelőzésén belül arra törekszik, hogy megtalálja a lehetőség szerint legnagyobb haszonnal és legkisebb kockázattal járó prevenció eljárását. Ebben a munkában a mi kutatócsoportunk is részt vesz. Célunk elsősorban a sejtes autoimmun folyamat további részleteinek megismerése,

## 1. ÁBRA

Az 1-es típusú diabetes mellitus lefolyása. A T1DM progresszív betegség, amelynek kialakulásában genetikai pre-diszponáló faktorok játszanak szerepet. Feltételezhetően valamilyen külső hatás miatt immunológiai válasz alakul ki, amelyet a szigetsejtes autoantitestekkel lehet detektálni. A  $\beta$ -sejtek immunológiai destrukciójának fokozódásával először az inzulinválasz első komponense sérül, majd manifesztálódik a T1DM, később a C-peptid eltűnése jelzi, hogy nincs működőképes  $\beta$ -sejt



ezen belül az elsődleges autoantigénnek és epitópjának minél pontosabb behatárolása, amely alapvető szerepet kaphat a későbbi preventív próbálkozásokban. Továbbá számos, TrialNet által koordinált klinikai vizsgálatban is részt veszünk.

Legjelentősebb saját tanulmányunk az inzulin B láncával való vakcináción alapul. A tanulmány kettős vak, placebóval kontrollált, első fázisú klinikai vizsgálat, amelynek célja a kezelés biztonságosságának megállapítása. Mivel a NOD-egerekkel folytatott vizsgálatokból származó adatok arra utaltak, hogy az inzulin fő epitópja a B láncban van, amelynek önmagában nincs farmakológiai hatása (10), így lehetőség volt nagy dózis alkalmazására. Egyszeri, intramuscularis adag után, a beteget két évig követjük, az elsődleges végpont a

klinikai (C-peptid,  $HbA_{1c}$ , szénhidrát-terhelési próbák stb.) paraméterek javulása, de kiterjedt celluláris és humorális immunológiai vizsgálatokat is végzünk. Káros mellékhatást még nem észleltünk, viszont mind a humorális, mind a celluláris immunológiai válasz tekintetében markáns különbségeket figyeeltünk meg az egyes betegek között. Kedvező immunológiai hatásnak nyilvánítjuk a regulátoros T-sejtek felszaporodását, a Th1/Th2 egyensúly Th2 irányba való elmozdulását és az autoreaktív T-sejtek gátlását. A konkrét eredmények értékelésével azonban a tanulmány vakságának feloldásáig várni kell. A terápia valódi hatásosságát vizsgáló II. fázisra a kezelés biztonságosságának megállapítása után kerülhet sor, amely reményeink szerint kedvező klinikai eredményt hoz.

## IRODALOM

- Hosszúfalusi N, Vataj A, Rajczy K, et al. Similar genetic features and different islet cell autoantibody pattern of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) compared with adult-onset type 1 diabetes with rapid progression. *Diabetes Care* 2003;26:452-7.
- Viskari H, Ludvigsson J, Uibo R, et al. Relationship between the incidence of type 1 diabetes and maternal enterovirus antibodies: time trends and geographical variation. *Diabetologia* 2005;48:1280-7.
- Martin S, Wolf-Eichbaum D, Duinkerken G, et al. Development of type 1 diabetes despite severe hereditary B-lymphocyte deficiency. *N Engl J Med* 2001;345:1036-40.
- Hosszúfalusi N, Pánczél P. Az autoantitest-meghatározás jelentősége diabetes mellitusban. *LAM* 2005;15:135-7.
- Wong FS. Insulin – a primary autoantigen in type 1 diabetes? *Trends Mol Med* 2005;11:445-8.
- Winter WE, Schatz D. Prevention strategies for type 1 diabetes mellitus: current status and future directions. *BioDrugs* 2003;17:39-64.
- Kent SC, Chen Y, Bregoli L, et al. Expanded T cells from pancreatic lymph nodes of type 1 diabetic subjects recognize an insulin epitope. *Nature* 2005;435:224-8.
- Agardh CD, Cilio CM, Lethagen A, et al. Clinical evidence for the safety of GAD65 immunomodulation in adult-onset autoimmune diabetes. *J Diabetes Complications* 2005;19:238-46.
- Skyler JS, Krischer JP, Wolfsdorf J, et al. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: The Diabetes Prevention Trial – Type 1. *Diabetes Care* 2005;28:1068-76.
- Nakayama M, Abiru N, Moriyama H, et al. Prime role for an insulin epitope in the development of type 1 diabetes in NOD mice. *Nature* 2005;435:220-3.