

Nové přístupy k prevenci nástupu a progresi DM1 – co zaznělo na loňském kongresu ADA

Síť *TrialNet* je globálním konsorciem výzkumných týmů, jež se zaměřují na prevenci vzniku a zmírnění progresi diabetu mellitu 1. typu (DM1). Následující článek přináší shrnutí poznatků ze 4 recentních a aktuálně probíhajících studií v rámci této sítě, jejichž výsledky byly prezentovány na 79. kongresu Americké diabetologické asociace (ADA) v červnu 2019.

Genetický profil pacientů na základě rychlosti progresi onemocnění

Studie výzkumné skupiny z Wisconsinské univerzity sledovala roli vrozenou imunitou zprostředkovaného zánětu v době stanovení diagnózy DM1 jakožto prediktoru rychlosti progresi onemocnění a odpovídání na léčbu. Cílem studie bylo najít možnost rychlé a časně identifikace pacientů s rychlou progresí onemocnění (= rychlým úbytkem C-peptidu jakožto markeru úbytku produkce inzulinu).

Pomocí vážené síťové analýzy koexpresie genů (WGCNA – *weighted gene co-expression network analysis*) se podařilo určit 4 podskupiny pacientů s DM1 na základě rychlosti progresi onemocnění. Podle výsledků této analýzy patří nejmladší, nejzranitelnější pacienti mezi nemocné s nejagresivnějším průběhem diabetu, s typicky nízkou reziduální funkcí beta-buněk pankreatu a s nejrychlejším úbytkem C-peptidu.

Jedním z přínosů metody WGCNA by v tomto případě mohlo být usnadnění klinického hodnocení nových léčiv ve smyslu identifikace pacientů s převážně pomalou progresí onemocnění, a tedy největším potenciálním benefitem z terapie.

Vliv perorálně podávaného inzulinu na modulaci imunitní odpovědi

Skupina z Coloradské univerzity představila výsledky své studie sledující vliv krátkodobého podávání perorálního inzulinu na autoimunitní odpověď u pacientů s DM1. Dalším cílem studie bylo sledovat vliv dávky a schémata podávání inzulinu *per os* na schopnost modulace imunitní odpovědi. Pacienti ve studii byli randomizováni k podávání 67,5 mg inzulinu *per os* denně nebo 500 mg inzulinu *per os* 2× týdně. Primárním sledovaným parametrem byl typ a kvantita T buněčných nebo protilátkových markerů specifické autoimunitní aktivity proti beta-buňkám.

Výsledky této studie ukazují, že denní podávání inzulinu *per os* vedlo ke změnám v hladinách IAA (protilátky proti inzulinu) a GADA (protilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutamové), zatímco při podávání inzulinu 2× týdně *per os* tyto změny pozorovány nebyly. Charakter změn v titrech IAA a GADA a v podtypech IAA naznačuje, že anergie není mechanismem účinku perorálně podávaného inzulinu.



Imunoterapeutické přístupy u nově diagnostikovaných pacientů

Výzkumníci z Floridské univerzity prezentovali průběžné výstupy ze studie, která analyzuje účinnost nových imunoterapeutických přístupů – antithymocytového globulinu (ATG) a faktoru stimulujičoho růst granulocytů (G-CSF) – v léčbě DM1 u nově diagnostikovaných pacientů. Design této studie obsahuje 3 ramena: nízké dávky ATG, kombinace ATG/G-CSF a placebo.

Dosavadní výsledky po 2 letech trvání studie ukazují, že jak terapie ATG, tak kombinace ATG/G-CSF vedou k signifikantní redukci hladin glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}). V obou aktivních ramenech byly průměrné hodnoty $HbA_{1c} < 7\%$ v prvním roce po zahájení terapie. Léčba ATG také byla spojena se signifikantně lepším zachováním endogenní produkce inzulinu měřené pomocí koncentrace C-peptidu. Autoři práce se domnívají, že tato data výrazně podporují další studium podávání ATG v nízkých dávkách s cílem zbrzdit progresi onemocnění.

Slibné výsledky teplizumabu v oddálení klinické manifestace DM1

Odborníci z Yaleovy univerzity přišli s výsledky studie sledující vliv teplizumabu na oddálení klinické manifestace DM1. Předchozí práce totiž prokázaly, že anti-CD3 monoklonální protilátka teplizumab redukuje ztrátu funkce beta-buněk, a to až po dobu 7 let od diagnózy.

Aktuálně prezentovaná randomizovaná placeboem kontrolovaná klinická studie sledovala 76 nediatetiků s vysokým rizikem rozvoje DM1. 55 účastníků bylo mladších 18 let. Pacienti byli randomizováni k aplikaci teplizumabu nebo placebo v infuzích podávaných během 30 minut denně po dobu 14 dnů. Účastníci byli sledováni do doby, než byl u 42 z nich diagnostikován DM1. Analýza výsledků ukázala, že teplizumab oddálil nástup klinické manifestace DM1, medián oddálení příznaků dosáhl v této studii 2 roky.

(alz)

Zdroj: ADA meeting news. TrialNet studies explore new approaches to type 1 diabetes. The American Diabetes Association's 80th Scientific Sessions, San Francisco, 2019 Jun 9. Dostupné na: www.adameetingnews.org/live-updates/session-coverage/trialnet-studies-explore-new-approaches-to-type-1-diabetes