

Антигенспецифическая терапия при сахарном диабете 1 типа

Ю.В. Алексеева, Т.В. Никонова

Адрес для переписки: Татьяна Васильевна Никонова, tatiana_nikonova@mail.ru

Сахарный диабет (СД) 1 типа – заболевание, в основе которого лежит аутоиммунная деструкция бета-клеток поджелудочной железы. Учитывая аутоиммунную природу СД 1 типа, наиболее перспективным направлением патогенетического лечения этого заболевания на сегодняшний день является иммунотерапия.

В настоящем обзоре рассматривается один из видов иммунотерапии – антигенспецифическая иммунотерапия, приводятся результаты международных исследований.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, вакцинация, GAD65, Hsp60, инсулин, Diatyd, DiaPer277

Сахарный диабет (СД) 1 типа – заболевание, в основе которого лежит прогрессирующая аутоиммунная деструкция бета-клеток поджелудочной железы. Сегодня наиболее перспективным направлением патогенетического лечения СД 1 типа считается иммунотерапия.

Первые попытки применения иммуносупрессивной терапии с целью сохранения функции бета-клеток предпринимались еще в 1980-х гг. Исследования по использованию циклоспорина А и азатиоприна показали обратимый характер впервые выявленного СД 1 типа [1]. Однако в связи с развитием значительного количества побочных эффектов возможности применения этих пре-

паратов в клинической практике оказались ограничены.

Иммунотерапевтический подход можно условно разделить на антигенспецифический и антигеннеспецифический. Под антигенспецифической иммунотерапией понимают создание иммунологической толерантности к собственным антигенам путем селективной инактивации аутореактивных Т-клеток, не нарушая нормальную функцию иммунной системы.

Инсулин, глутаматдекарбоксилаза (ГДК), аутоантигены (ауто-АГ) глиальных клеток считаются наиболее ранними предикторами развития СД 1 типа. Учитывая, что на сегодняшний день главный антиген, отвечающий за запуск аутоиммунной агрессии при

СД 1 типа, не определен, для создания вакцин было выбрано несколько аутоАГ. Стратегия вакцинации при СД 1 типа основана на использовании либо всего антигена, либо наиболее иммуногенного эпитопа антигена [2].

Инсулин

Инсулин рассматривается как один из основных аутоАГ при СД 1 типа, в связи с чем в ряде исследований его начали применять с целью профилактики СД 1 типа. Первые эксперименты на линии NOD-мышей продемонстрировали протекторный эффект применения перорального (п/о) инсулина [1].

Первые исследования по профилактическому применению инсулина у людей проходили в Джослинском центре сахарного диабета (Joslin Diabetes Center) (США), а также в больнице Мюнхена. В первом исследовании 5 родственников 1-й степени родства с высоким риском развития СД 1 типа получали каждые 9 месяцев в течение 5 дней внутривенно (в/в) инсулин, сочетая с ежедневными подкожными (п/к) инъекциями инсулина [3]. По прошествии трех лет у 1 из 5 пациентов, получавших инсулин, и у всех 7, отказавшихся от лечения, развился СД 1 типа. Общий срок наблюдения составил 7 лет

[3, 4]. Критерии включения во второе исследование были схожи. 1736 родственников пациентов, больных СД 1 типа, были обследованы на наличие антител к островковым клеткам (ICA, islet cell antibodies). У 64 испытуемых (3,7%) титр ICA был больше 20 Ед; из них 17 (27%) имели низкую секрецию инсулина (менее 5% в 1-й фазе). Эти 17 человек удовлетворяли критериям отбора. В этом исследовании инсулин человека вводили путем в/в непрерывной инфузии в течение 7 дней (каждые 12 месяцев) с последующими ежедневными п/к инъекциями в течение 6 месяцев. В группе лечения у 3 из 7 пациентов, в контрольной группе у 6 из 7 за 7,1 года наблюдения развился клинически явный диабет. Манифестация СД в группе лиц, получавших инсулин, наступила позже (через $5,0 \pm 0,9$ лет), чем в контрольной группе (через $2,3 \pm 0,7$ лет) ($p < 0,03$). Титры антител (ICA, антитела к ГКД, IA2) оставались неизменными [5]. Таким образом, оба исследования показали схожие результаты, однако малая выборка исследуемых не позволила сделать точных выводов.

Полученные результаты послужили основанием для проведения более глобальных исследований. Была инициирована III фаза клинического исследования, известного как Diabetes Prevention Trial-Type 1 (DPT-1, Исследование профилактики сахарного диабета 1 типа). Целью исследования было предотвращение развития СД 1 типа у лиц повышенного риска. В него вошли родственники больных СД 1 типа 1-й и 2-й степени родства с положительными ICA. Результаты исследования не показали ожидаемой эффективности [6, 7]. Разочаровывающие результаты были получены и в некоторых других исследованиях – в финском исследовании DIPP (Diabetes Prediction and Prevention – Прогнозирование и профилактика сахарного диабета), в котором инсулин вводился интраназально детям с высоким иммунологическим риском раз-

вития СД 1 типа [8], в исследовании Immunotherapy Diabetes (IMDIAB VII, Иммунотерапия сахарного диабета) [9]. Также не было установлено каких-либо преимуществ в торможении снижения функции бета-клеток в исследовании, проведенном во Франции, у пациентов с недавно диагностированным СД 1 типа, которые получали п/о 7,5 мг/в день или 2,5 мг/день инсулина или плацебо в дополнение к подкожной инсулинотерапии на протяжении года [10].

В настоящее время проводится исследование Intranasal Insulin Trial II – Исследование интраназального введения инсулина II (INIT II). В уже завершеном исследовании INIT I была доказана безопасность интраназального инсулина [11].

Белки теплового шока

Перспективным направлением является изучение возможности применения вакцин на основе белков теплового шока. Белки теплового шока (heat shock proteins, Hsp) – это класс функционально сходных белков, экспрессия которых усиливается при неблагоприятных для клетки факторах. Белки теплового шока рассматриваются как аутоАГ при СД 1 типа. Несмотря на то что Hsp60 не считается диагностическим маркером при СД 1 типа, проводящиеся широкомасштабные исследования позволяют предполагать, что белки теплового шока играют определенную роль в развитии этого заболевания. Была выделена наиболее иммуногенная часть белка, состоящая из 24 аминокислотных остатков, – p277. Привитие фрагмента Hsp60 p277 здоровым мышам индуцировало аутоиммунный ответ в бета-клетках [2]. Доказательства того, что Hsp60 является бета-клеточным аутоАГ при СД 1 типа, были также получены у человека [12, 13].

Была создана вакцина DiaPer277 (Andromedabiotech, Израиль), представляющая собой синтетический пептидный аналог p277 на основе белка теплового шока.

В доклинических испытаниях и в I фазе клинических испытаний доказана безопасность DiaPer277. Затем последовали II фазы испытаний. Одно из исследований (Израиль) включало 35 взрослых мужчин с СД 1 типа (менее 6 месяцев) с базальным уровнем С-пептида более 0,1 нмоль/л. В группе лечения (1 мг DiaPer277) были отмечены более стабильные показатели стимулированного С-пептида в отличие от неуклонного снижения в группе плацебо в течение 10 месяцев [14, 15]. Исследование было расширено, и пациенты повторно рандомизированы. Исследуемые из группы плацебо перешли в группу лечения и наоборот, либо продолжали принимать DiaPer277. В группе, продолжающей принимать DiaPer277, потребность в экзогенном инсулине снизилась на 20%, при этом средние уровни HbA1c были сопоставимы во всех группах (около 7,5%) [15, 16].

В другое исследование вошли лица женского пола (всего 64 пациентки). Участницы были рандомизированы в группы, получающие 0,04; 0,2; 1,0 мг DiaPer277 или плацебо. Наиболее эффективной была признана доза 1,0 мг. Показана статистически значимая сохранность уровня базального ($p = 0,021$) и глюкагонстимулированного С-пептида ($p = 0,0031$) спустя 12 месяцев в этой группе [15, 16].

В исследовании, проведенном в Венгрии, 50 взрослых пациентов были рандомизированы в группы, получающие 0,2; 1,0; 2,5 мг DiaPer277 либо плацебо. Была отмечена некоторая тенденция к сохранению уровня стимулированного С-пептида в группах 0,2 и 1,0 мг препарата. В группах 2,5 мг и плацебо отмечены статистически значимые потери уровня С-пептида [17].

Похожее исследование проводилось в Бельгии. В эксперимент вошли лица с длительностью СД 1 типа около 42 месяцев. Изучались дозы DiaPer277 0,2; 1,0; 2,5 мг. По итогам, уровень глюкагонстимулированного С-пептида снизился во всех группах, за исключением группы, принимаю-



щей 2,5 мг препарата [18]. Следует отметить, что статистически значимое снижение уровня С-пептида ($p < 0,05$) было отмечено только в группе плацебо.

Изучение безопасности и эффективности DiaPer277 проводилось и у детей с СД 1 типа. Было проведено два исследования, одно в Венгрии, другое в Израиле (значимых различий в дозах экзогенного инсулина и уровнях HbA1c не было) [19].

По результатам анализа исследований II фазы можно сделать вывод о сохранении функции бета-клеток у взрослых с впервые диагностированным СД 1 типа, но не у детей.

Было начато исследование III фазы DIA-AID (DiaPer277* – Arresting Immune Diabetes – Остановка развития аутоиммунного сахарного диабета с помощью DiaPer277*) в 40 клиниках по всему миру. В исследование включались лица обоих полов в возрасте от 16 до 45 лет с длительностью СД 1 типа не более 3 месяцев и уровнем С-пептида выше 0,22 нмоль/л [15]. В итоге было рандомизировано 457 пациентов. Пациенты получали всего 9 инъекций по 1,0 мг DiaPer277 либо плацебо в течение 21 месяца. На настоящий момент проводится 2-й этап исследования – DIA AID 2 [20]. В фазу расширения включали пациентов, которые завершили предыдущее исследование и у которых при этом сохранилась остаточная функция бета-клеток.

Глутаматдекарбоксилаза

Вакцины на основе глутаматдекарбоксилазы (ГДК) – еще один прогрессивный метод антигенспецифической иммунотерапии. Хорошо известно, что антитела к ГДК определяют примерно у 60% пациентов с впервые выявленным СД 1 типа [21]. ГДК – белок, от-

ветственный за превращение глутамата в гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) и CO_2 .

При введении рекомбинантной ГДК-65 линии NOD-мышей внутрибрюшинно было установлено торможение развития СД 1 типа по сравнению с группой контроля [22].

Была создана вакцина, состоящая из ГДК-65 в комбинации с суспензией гидроксида магния и алюминия (Diamyd) [22]. В конце 1990-х гг. проведены доклинические испытания, доказывающие безопасность и эффективность вакцины Diamyd [23].

В начале 2000-х гг. начат основной этап клинических испытаний. По итогам исследований I фазы существенных неблагоприятных эффектов отмечено не было [23]. В исследованиях II фазы Diamyd применялся у взрослых с латентным аутоиммунным диабетом (latent autoimmune diabetes of adults, LADA), а также у детей и подростков с СД 1 типа. В одно из исследований вошли 47 взрослых с LADA, им подкожно вводился Diamyd в различных дозах (4, 20, 100 и 500 мкг) в 1-ю и 4-ю недели. В итоге уровни базального и стимулированного С-пептида повысились только в группе, получавшей 20 мкг, по сравнению с плацебо ($p = 0,0015$); уровни С-пептида (базальный и стимулированный) достоверно возросли к 24-й неделе по сравнению с исходными в этой же группе [24]. Спустя 5 лет базальные уровни С-пептида снизились как в группе плацебо, так и в группе, получавшей 500 мкг Diamyd. В группах, получающих 4, 20 и 100 мкг препарата, остаточный уровень С-пептида не снизился [22].

В 2008 г. началось исследование III фазы вакцины Diamyd в 63 клиниках. В него вошли пациенты 10–20 лет с уровнем С-пептида

выше 0,3 нг/мл и длительностью СД 1 типа менее 3 месяцев. Исследуемые были рандомизированы в 3 группы: первая получала Diamyd в 1, 30, 90, 270-й дни исследования; пациентам из второй группы препарат вводили в 1-й и 3-й дни, а плацебо – в 90-й и 270-й; участникам третьей группы вводилось только плацебо во все дни. Прогрессирующее снижение стимулированного С-пептида отмечалось во всех группах. По прошествии 15 месяцев существенных различий в среднесуточной дозе инсулина и уровнях гликированного гемоглобина (HbA1c) отмечено не было. Следует отметить, что в группу плацебо вошло большее количество пациентов старшего возраста. В июне 2011 г. было инициировано исследование III фазы в США [23].

Другое исследование проводилось с участием детей и подростков. В общей сложности в него вошли 70 испытуемых в возрасте 10–18 лет с впервые выявленным СД 1 типа. В группе лечения в 1-й и 30-й дни участники получали по 20 мг Diamyd. В результате через 15 месяцев значимого изменения уровня С-пептида отмечено не было; спустя 30 месяцев – значительно менее выраженное снижение уровня С-пептида в группе лечения по сравнению с плацебо. Таким образом, Diamyd в дозе 20 мкг может способствовать сохранению остаточной секреции инсулина, и наибольший потенциал эффективности следует ожидать у детей с длительностью заболевания менее трех месяцев [25]. В заключение отметим: большое число проводящихся в настоящее время исследований антигенспецифической иммунотерапии СД 1 типа внушает оптимизм в отношении появления в ближайшем будущем патогенетического лечения СД 1 типа. ☼

Литература

1. Phillips B., Trucco M., Giannoukakis N. Current state of type 1 diabetes immunotherapy: incremental advances, huge leaps, or more of the same? // Clin. Dev. Immunol. 2011. Vol. 2011. P. 432016.
2. Nicholas D., Odumosu O., Langridge W.H. Autoantigen based vaccines for type 1 diabetes // Discov. Med. 2011. Vol. 11. № 59. P. 293–301.

3. Кураева Т.Л., Титович Е.В., Петеркова В.А. Последние достижения и перспективы профилактики сахарного диабета 1 типа // Сахарный диабет. 2000. № 1. С. 26–32.
4. Keller R.J., Eisenbarth G.S., Jackson R.A. Insulin prophylaxis in individuals at high risk of type I diabetes // Lancet. 1993. Vol. 341. № 8850. P. 927–928.
5. Fùchtenbusch M., Rabl W., Grassl B. et al. Delay of type I diabetes in high risk, first degree relatives by parenteral antigen administration: the Schwabing Insulin Prophylaxis Pilot Trial // Diabetologia. 1998. Vol. 41. № 5. P. 536–541.
6. Diabetes Prevention Trial – Type 1 Diabetes Study Group. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 346. № 22. P. 1685–1691.
7. Sosenko J.M., Skyler J.S., Herold K.C. et al. The metabolic progression to type 1 diabetes as indicated by serial oral glucose tolerance testing in the Diabetes Prevention Trial-type 1 // Diabetes. 2012. Vol. 61. № 6. P. 1331–1337.
8. Nântö-Salonen K., Kupila A., Simell S. et al. Nasal insulin to prevent type 1 diabetes in children with HLA genotypes and autoantibodies conferring increased risk of disease: a double-blind, randomised controlled trial // Lancet. 2008. Vol. 372. № 9651. P. 1746–1755.
9. Pozzilli P., Pitocco D., Visalli N. et al. No effect of oral insulin on residual beta-cell function in recent-onset type I diabetes (the IMDIAB VII). IMDIAB Group // Diabetologia. 2000. Vol. 43. № 8. P. 1000–1004.
10. Chaillous L., Lefèvre H., Thivolet C. et al. Oral insulin administration and residual beta-cell function in recent-onset type 1 diabetes: a multicentre randomised controlled trial. Diabète Insuline Orale group // Lancet. 2000. Vol. 356. № 9229. P. 545–549.
11. www.dvdc.org.au
12. Horváth L., Cervenak L., Oroszlán M. et al. Antibodies against different epitopes of heat-shock protein 60 in children with type 1 diabetes mellitus // Immunol. Lett. 2002. Vol. 80. № 3. P. 155–162.
13. Sobel D.O., Creswell K. Characterization of anti-islet cytotoxic human T-cell clones from patients with type 1 diabetes mellitus // Autoimmunity. 2006. Vol. 39. № 4. P. 323–332.
14. Raz I., Avron A., Tamir M. et al. Treatment of new-onset type 1 diabetes with peptide DiaPep277 is safe and associated with preserved beta-cell function: extension of a randomized, double-blind, phase II trial // Diabetes Metab. Res. Rev. 2007. Vol. 23. № 4. P. 292–298.
15. Eldor R., Kassem S., Raz I. Immune modulation in type 1 diabetes mellitus using DiaPep277: a short review and update of recent clinical trial results // Diabetes Metab. Res. Rev. 2009. Vol. 25. № 4. P. 316–320.
16. Fischer B., Elias D., Bretzel R.G., Linn T. Immunomodulation with heat shock protein DiaPep277 to preserve beta cell function in type 1 diabetes – an update // Expert Opin. Biol. Ther. 2010. Vol. 10. № 2. P. 265–272.
17. Schloot N.C., Meierhoff G., Lengyel C. et al. Effect of heat shock protein peptide DiaPep277 on beta-cell function in paediatric and adult patients with recent-onset diabetes mellitus type 1: two prospective, randomized, double-blind phase II trials // Diabetes Metab. Res. Rev. 2007. Vol. 23. № 4. P. 276–285.
18. Huurman V.A., Decochez K., Mathieu C. et al. Therapy with the hsp60 peptide DiaPep277 in C-peptide positive type 1 diabetes patients // Diabetes Metab. Res. Rev. 2007. Vol. 23. № 4. P. 269–275.
19. Lazar L., Ofan R., Weintrob N. et al. Heat-shock protein peptide DiaPep277 treatment in children with newly diagnosed type 1 diabetes: a randomised, double-blind phase II study // Diabetes Metab. Res. Rev. 2007. Vol. 23. № 4. P. 286–291.
20. Raz I., Linn T., Ziegler A.G. et al. Resent data from DIA-AID 1, a global phase III clinical study using DiaPep277 for the treatment of newly diagnosed type 1 diabetes patients // Diabetologia. 2012. Vol. 55. Suppl. 1. P. 66.
21. Сахарный диабет. Диагностика. Лечение. Профилактика / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2011. С. 290–301.
22. Larsson H.E., Lernmark A. Does immune-tolerance treatment with Alum-formulated GAD65 protect insulin-production in the pancreatic islet β cells? // Hum. Vaccin. 2011. Vol. 7. № 1. P. 45–49.
23. www.diamyd.com
24. Agardh C.D., Cilio C.M., Lethagen A. et al. Clinical evidence for the safety of GAD65 immunomodulation in adult-onset autoimmune diabetes // J. Diabetes Complications. 2005. Vol. 19. № 4. P. 238–246.
25. Ludvigsson J., Faresjö M., Hjorth M. et al. GAD treatment and insulin secretion in recent-onset type 1 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359. № 18. P. 1909–1920.

Antigen-specific therapy in type 1 diabetes mellitus

Yu.V. Alekseyeva, T.V. Nikonova

Federal State Budgetary Institution Endocrinology Research Center

Contact person: Tatyana Vasilyevna Nikonova, tatiana_nikonova@mail.ru

Type 1 diabetes mellitus is fundamentally an autoimmune destruction of pancreatic beta-cells. Taking into account autoimmune nature of the disease, immunotherapy is regarded as the most promising strategy of treatment in type 1 diabetes. In this review, antigen-specific immunotherapy is characterized along with the results of international trials.

Key words: type 1 diabetes mellitus, vaccination, GAD65, Hsp60, insulin, Diamyd, DiaPep277