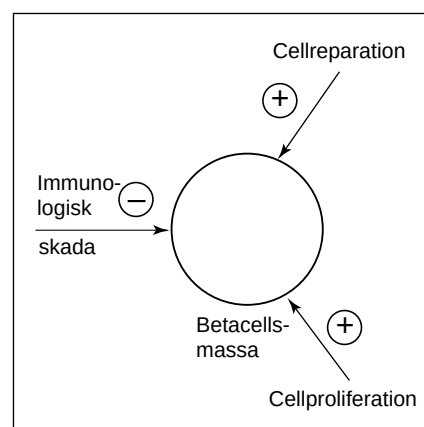


Degeneration och reparation av insulinbildande celler

Den autoimmuna process som leder till insulinberoende diabetes mellitus (IDDM) tycks utvecklas långsamt över flera år. Under denna period kan fluktuationer i betacellsfunktion och ö-cellsantikroppar förekomma, vilket antyder att progressen till klinisk IDDM kan variera. Dessa observationer öppnar en möjlighet för tidig terapeutisk intervention med målsättning att förebygga eller bota sjukdomen.

En detaljerad karakterisering – av såväl effektermekanismerna för immunattacken mot betacellerna som möjliga reparationsmekanismer som kan aktiveras av dessa celler efter en immunologisk skada – är viktiga för att få instrument för en senare utveckling av behandlingsstrategier mot IDDM (Fi-

gur 5). In vitro-fyndet att isolerade betaceller eller hela cellöar kan överleva och åter börja fungera efter vissa cytotoxiska attacker styrker uppfattningen att betaceller kan återhämta sig efter en skada [45]. Vi har dessutom visat att Langerhanska öar som isolerats från NOD-möss (en musstam som spontant utvecklar autoimmun IDDM) fullständigt kan återfå förmågan att frisätta insulin och oxidera glukos efter en vecka i vävnadskultur under det prediabetiska stadiet. In vivo-behandling av NOD-möss med monoklonala antikroppar riktade mot infiltrerande T-celler kan återställa betacellens störda glukosmetabolism i den prediabetiska situationen [45]. Det är därför möjligt att det finns en population nedtryckta och/eller partiellt skadade betaceller vid tidig IDDM som kan reparera sig och återfå sin funktion om den autoimmuna skadan stoppas (Figur 6). Om detta är fallet kan



Figur 5. Principiella möjligheter att påverka en tidig skada på betacellen.

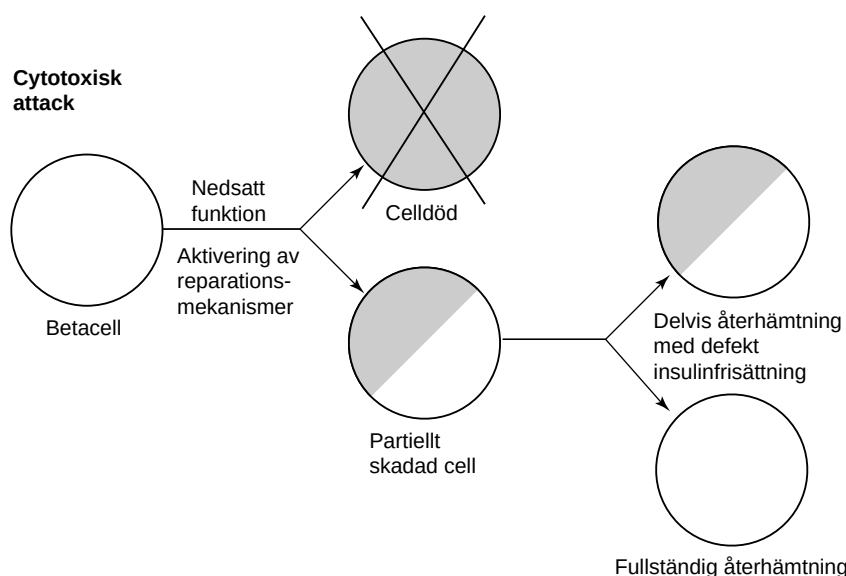
dess observationer hjälpa till att förklara den tillfälliga metabola remission som man har kunnat inducera med im-

Figur 6. Potentiella effekter av en cytotoxisk attack på betacellen.

Ett av de bäst karakteriserade svaren till stress i kärnförande celler är syntes av »heat shock proteins» (hsp). Hsp70, som är en vanlig hsp, kan induceras av flera olika cellskador. Hsp70 skyddar celler mot ytterligare skada genom sin roll att skydda denaturerade proteiner och transportera dem till deras rätta intracellulära stationer. Vi har beskrivit hur hsp70 kunde induceras i ö-celler efter termal stress och akut exponering till streptozotocin (SZ, ett känt betacellstoxiskt ämne) och interleukin 1 (IL-1) [49].

För att undersöka om hsp70-induktion av cellöar i bukspottskörteln kan skydda mot skada renades bovin hsp70 och introducerades i ö-celler med en liposomteknik [50]. Hsp70 skyddade betaceller mot IL1-inducerad minskning av insulin-mRNA och minskad insulinfrisättning. Dessa observationer antyder att hsp70 kan vara en del av reparationsmekanismer som aktiveras av betaceller efter skada.

Två andra möjliga reparations-mekanismer har beskrivits. Den första är induktion av manganinnehållande superoxiddismutas (MnSOD) efter exponering för cytokiner [51]. Enzymet MnSOD är viktigt för att ta hand om toxiska fria syreradikaler. En ökning av superoxiddismutas i cellen kan därför vara positiv för betacellen tidigt i sjukdomsförloppet, en situation då dessa radikaler troligen bildas av immunceller i närheten av bukspottskörtelns cellöar. Det är intressant i detta sammanhang att induktionen av MnSOD-mRNA inte är beroende av proteinsyntes, medan IL-1-inducerat uttryck av kväveoxidsyntas (iNOS, ett enzym som leder till syntes av radikalen NO i betaceller) är proteinsyntesberoende. Aktuella observationer indikerar att iNOS-transkription medieras av kärnfaktorn kB,



medan induktion av MnSOD-mRNA beror av en annan intracellulär mekanism [52]. Ytterligare klargörande av den molekylära regleringen av dessa gener av cytokiner kan öppna en möjlighet att stimulera cytokinernas skyddseffekt, dvs induktion av MnSOD och hsp70, utan att samtidigt inducera dessa negativa effekter, dvs produktion av kväveoxid (NO) eller fria syreradikaler.

En annan möjlig reparations- och/eller skyddsmekanism är induktion av en grupp gener som kallas gadd (gener som kan inducera tillväxstopp och DNA-skada). Vi har observerat att akut exponering av cellöar för de alkyliserande ämnena

metylmetansulfonat (MMS) och SZ kan inducera två av dessa gener, gadd45 och gadd153. Gadd-generna uttrycktes tydligare efter exponering av MMS än av SZ [53]. Eftersom betaceller kan repareras efter MMS-exponering men inte efter SZ-exponering är det av intresse att ytterligare karakterisera rollen av gadd-gener för reparation av DNA-skada i insulinbildande celler.

munsuppressiva medel givna omedelbart efter den kliniska diagnosen av IDDM.

Nya observationer från vår grupp antyder att odlade humana cellöar är mer motståndskraftiga än råttcellöar mot de skadliga effekterna av cytokiner [46], natriumnitroprussid (en NO-donator), streptozotocin, SZ, eller alloxan [47]. Dessutom påverkades humana cellöar som transplanterats under njurkapseln i den nakna musen (en musstam som inte stöter bort transplantat) inte in vivo av

alloxan, medan de egna cellöarna hos musen förstördes [47]. Den förhöjda motståndskraften mot skada hos humana cellöar är kopplad till ett större uttryck av hsp70, katalas och superoxid-dismutas än hos cellöar från råttor [48]. Denna markerade skillnad mellan olika arter understryker den potentiella relevansen av reparations- och/eller försvarsmekanismer i den betacellsdestruktiva processen.

De flesta studier som handlar om patogenesen till IDDM fokuserar på möj-

liga mediatorer för det immunologiska angreppet mot betacellerna. De observationer som beskrivits ovan antyder att man också måste uppmärksamma möjliga reparationsmekanismer som aktiveras av betacellen efter en skada [46].

När man överväger nya möjligheter att skydda betaceller vid IDDM kan en ökning av betacellens »motståndskraft» genom genterapi bli ett komplement till försök att modifiera betacellsantigenicitet och/eller immunprocesser.

Decio Eizirik

Perinatale riskfaktorer vid typ 1-diabetes

Eftersom induktionstiden från initierad autoimmunitet till klinisk sjukdom har visats vara lång har vi sökt efter exponeringar som kan initiera redan i perinatalperioden. Svårigheten att identifiera sådana riskfaktorer som individen exponerats för långt före sjukdomsdebut är uppenbar, särskilt som prospektiva studier kräver mycket stora material på grund av sjukdomens låga prevalens.

I Sverige finns unika möjligheter genom befolkningsregistren där prospektivt insamlade data på ett stort antal individer finns. Genom att länka det svenska barndiabetesregistret till det svenska medicinska födelseregistret kunde man således effektivt söka efter indikationer på perinatal stress, infektioner eller andra immunologiska händelser som registrerats i samband med födelsen och som kan vara riskfaktorer för diabetes. 2 757 barn som fick diabetes under åren 1978–1988 och 8 271 parade kontrollbarn jämfördes därför med avseende på perinatale händelser registrerade i det medicinska födelseregistret.

Förutom tidigare kända riskfaktorer såsom maternell diabetes och hög ålder hos modern kunde man identifiera att toxikos under graviditeten hos modern var förenad med en signifikant ökad risk för diabetes hos barnet senare. Mer specifika stressfaktorer såsom kejsarsnitt, för tidig födsel och neonatala andningsproblem visade också lätta riskökningar, men den kraftfullaste riskökningen förelåg om barnet hade behandlats på barnklinik för blodgruppsinkompatibilitet. Här var den standardiserade riskökningen för diabetesdebut före 5 års ålder så hög som fyrfaldig [9].

I denna registerstudie fann man däremot inte någon effekt av födelsevikt i sig eller neonatala infektioner, möjligen på grund av för låg frekvens av diagnostiserade sådana infektioner. Vid senare analys av födelsevikten i förhållande till gestationsålder, såsom riskfaktor för typ 1-diabetes, kunde man påvisa en bimodal koppling till risk för diabetes: låg födelsevikt i förhållande till gestationsålder (mindre än -2 SD) gav ett signifikant skydd för diabetes medan hög födelsevikt i förhållande till gestationsålder var en riskfaktor.

Geografiska och tidsmässiga kluster av födelsetid

Om exponeringar som är förenade med ökad risk för diabetes inträffar redan kring födelsen borde man kunna identifiera anhopningar av födelsetid för barn som senare utvecklar diabetes. Om sådana exponeringar är geografiskt bestämda borde geografiska kluster finnas och om exponeringarna har ett epidemiskt förlopp borde samtidig tids- och geografisk anhopning av födelsetid föreligga.

Med hjälp av barndiabetesregistret länkade till det medicinska födelseregistret kunde man dels påvisa en viss ansamling av barn som fötts på vissa platser som senare fick diabetes, dels säkerställa samtidig tids- och geografisk anhopning av födelsetid inom Sverige. Detta talar således för att exponeringar med ett epidemiskt spridningssätt som inträffar kring födelsen kan ha betydelse för risk att senare utveckla diabetes [54].

Virusexponering i fosterlivet och risk för diabetes

I en tidig rapport kunde Menser och medarbetare [55] visa att risken för diabetes var ungefär 100-faldigt ökad i en kohort av barn som följts upp på grund av neurologiska skador i samband med rubellaembryopati. Rubellaembryopati

är i stort sett utplånad i vårt land tack vare generell vaccination med rubellavaccin, men teoretiskt skulle andra perinatale virusinfektioner kunna initiera autoimmunitet vid diabetes på motsvarande sätt som fetal rubellainfektion.

Fokus för intresset har varit virus från enterovirusgruppen, särskilt coxsackietyperna, eftersom en rad djurexperimentella belägg finns för att sådana virus kan vara betacellstrofa och åstadkomma diabetes i vissa djurmodeller. Dessutom har humanstudier indikerat högre nivåer av antikroppar mot coxsackievirus hos diabetesbarn i samband med debuten jämfört med kontroller [56]. Mot denna bakgrund undersöktes indikationer på enterovirus-/coxsackievirusinfektion under graviditeten hos mammor vars barn senare fått diabetes. Detta var möjligt eftersom man vid ett av de stora sjukhusen sedan 1969 tagit rutinmässiga blodprov på mor och barn i samband med förlossningen, varefter serum sparats.

Genom det svenska barndiabetesregistret kunde barn som fötts vid detta sjukhus och som senare fått diabetes spåras. Vi kunde påvisa att lågavida antikroppar (såsom ett tecken på nyligen genomgången infektion) mot enterovirusgruppen förelåg i högre frekvens hos mammor vars barn senare fått diabetes än hos mammor till kontrollbarn [8], förlösta vid samma sjukhus under samma tidsperiod. Motsvarande ökning förelåg inte vid analys av andra intressanta antikroppar, såsom mot påssjuka, herpes och toxoplasmos.

Inom gruppen enterovirus undersöktes särskilt IgM-antikroppar mot coxsackietyperna 2, 3 och 4. Cocksackie B IgM, särskilt typ 3, förekom oftare hos mammor till diabetesbarnen än hos mammor till Kontrollbarn [58]. I termer av riskökningar förelåg en drygt trefaldig riskökning vid förekomst av grupp-specifika enterovirusantikroppar, och