

dobu existující diabetes, kdy není už přítomné klinicky významné množství β -buněk. Může přetrvávat pozitivita autoprotilátek, ale může dojít i ke konverzi do séronegativity (1, 2, 5).

Překvapující zjištění přinesla v roce 1989 studie BABYDIAB, která upozornila na to, že pozitivita autoprotilátek se u dětí objevuje velmi brzy během života, a to dokonce někdy i do konce prvního roku života (6).

Před vznikem stadia 1 musí být u genetiky predisponovaného jedince celý proces jedním nebo více spouštěcími impulzy aktivován a obvykle se nejprve objevuje pozitivita jedné autoprotilátky (7). Je zde vztah i ke genetickým markerům, protože u nosičů HLA-DR4 (viz dále) jsou dominantnější protilátky proti inzulinu, které se také obvykle objevují dříve, kdežto u nosičů HLA-DR3 nacházíme spíše protilátky reagující proti GAD (2).

Kromě produkce autoprotilátek má jistě linie B lymfocytů ještě jeden, a to přímý patogenetický podíl na vzniku DM1. B lymfocyty jsou též schopné fungovat jako antigen prezentující buňky a imunitní reakci samy iniciovat. To bude mít patrně zvlášť význam u pacientů, kteří se manifestovali opravdu v útlém věku (< 7 let), protože u nich je v infiltrátech v pankreatických ostrůvcích nalézáno významně vyšší zastoupení B lymfocytů než u starších jedinců (2).

Buněčná imunita a DM1

Autoreaktivní CD4+ i CD8+ lymfocyty jsou do pankreatu atrahovány simultánně, početně ale převažují cytotoxické CD8+ buňky. Co je zajímavé, jsou histopatologické nálezy, které ukazují, že ostrůvky nejsou napadeny rovnoměrně. Při manifestaci se totiž najdou i ostrůvky zcela bez lymfocytární infiltrace.

Výše bylo uvedeno, že typický koncept vzniku DM1 přisuzuje autoreaktivním Th lymfocytům dominantní polarizaci ve směru Th1. To sice není zpochybněno, spíše je ale tento pohled upřesňován a rozšiřován například o roli Th17 lymfocytů či folikulárních pomocných T lymfocytů tak, jak se rozšiřovaly poznatky o lymfocytárních subpopulacích (8).

Také je potřeba poznamenat, že autoreaktivní CD8+ lymfocyty lze nalézt i v periferní krvi kontrol, nejsou ale aktivovány ani atrahovány do pankreatu a u těchto kontrol se nenachází autoreaktivní CD4+ lymfocyty (2).

U těchto jedinců je tedy jistě dobře funkční periferní tolerance (T regulační lymfocyty). U pacientů s DM1 byly popsány odchylky na úrovni Tregs. Zdá se přitom, že problém je v jejich funkční odlišnosti, a ne v jejich počtu (2).

Genetická predispozice ke vzniku DM1

Řada genů, resp. jejich určitých alel, predisponuje ke vzniku DM1. Jednoznačně nejvýznamnější (připisuje se jim až 50 % genetické predispozice ke vzniku DM1) z nich jsou geny pro HLA molekuly II. třídy (Human Leucocyte Antigens alias MHC – Major Histocompatibility Complex). To není nijak překvapivé, protože tyto molekuly jsou zásadní v imunitních reakcích, konkrétně výše zmíněné antigen prezentující buňky předkládají Th lymfocytům antigeny (a samozřejmě i autoantigeny, tedy antigeny tělu vlastní) ve vazbě právě na HLA molekuly II. třídy. Jednotlivé rizikové alely genů pro tyto molekuly i rizikové haplotypy jsou popsány. Nejčastěji jsou u DM1 pacientů nacházeny haplotypy DR3-DQ2 a DR4-DQ8. Problém ale tkví v tom, že s DM1 rizikové alely jsou v populaci dost běžné a to, že je člověk jejich nositelem ještě vůbec neznamená, že někdy diabetem 1. typu onemocní. Navíc DM1 je polygenní a do hry tedy vstupují další geny a samozřejmě zevní faktory (7).

Bylo dosud identifikováno celkem 143 oblastí lidského genomu asociovaných s vyšší náchylností k DM1. Mezi další s DM1 jasně asociované geny patří geny, jejichž produkty vstupují nějak do imunitních reakcí, ale i geny spojené s produkcí inzulinu nebo třeba přímo i sám inzulinový gen. Druhou nejsilnější asociací s DM1 po HLA-MHC haplotypech má totiž VNTR (a variable number of tandem repeats) lokalizovaný při (upstream) genu pro proinzulin. Vyšší počet těchto VNTR totiž vede k vyšší expresi proinzulinového genu v thymu, což umožňuje lepší navození centrální tolerance (2).

Pro vědecké účely byl vytvořen skórovací systém pro určení genetického rizika obsahující panel 40 SNP (Single Nucleotide Polymorphism). Nyní vědci používají již jeho 2. generaci (GRS 2) o 67 SNP (8). GRS2 počítá s interakcemi mezi 18 různými HLA DR-DQ holotypy a v simulovaném novorozeneckém

screeningu byl dvakrát účinnější než HLA genotypizace (9).

Potenciální zevní spouštěče autoimunitního procesu – jak mohou interagovat s imunitním systémem?

Bezesporu nejvíce diskutovaným zevním faktorem se vztahem ke vzniku DM1 jsou viry. Viry obecně mohou mít při vzniku autoimunitního procesu buď roli vlastního spouštěče a/nebo akcelérátoru (10).

Prvním mechanismem, kterým viry mohou přispívat ke vzniku/rozvoji autoimunitního procesu jsou tzv. molekulární mimikry. Tento jev byl popsán v roce 1964. Příkladem vztahujícím se k DM1 je např. podobnost mezi určitým proteinovým úsekem viru coxsackie a úsekem GAD65, což přináší riziko zkřížené imunitní reakce vůči tělu vlastní struktuře.

Dále se může uplatňovat tzv. bystander aktivace, kdy například lokální produkce IL-2 v důsledku virové infekce aktivuje i něco, co není potřeba k likvidaci této infekce.

Třetím mechanismem je tzv. rozšiřování epitopů nebo odkrývání skrytých (kryptických) antigenů v důsledku lokálního zánětlivého procesu.

Čtvrtým je to, že infekce, pokud perzistuje, navozuje polyklonální aktivaci B lymfocytů a aktivaci tzv. Toll like receptorů (to jsou receptory rozpoznávající „části nepřítele“, třeba jeho nukleovou kyselinu), což zase podporuje produkci prozánětlivých mediátorů (cytokinů i chemokinů).

Pátý možný mechanismus spočívá v tom, že viry navozují inzulinovou rezistenci. β -buňky jsou tak nuceny zvýšit svoji aktivitu a stávají se tak pro imunitní systém více viditelné. Zde je důležité podotknout, že roli může sehrávat i individuální „citlivost“ β -buněk (10).

V poslední době se pak logicky nabízí otázka, zda a jak se projevila kovidová pandemie na výskytu DM1 už i vzhledem k faktu, že tento virus napadá i pankreatické buňky. Zprávy nejsou v tomto bodě zcela koncizní, zdá se ale, že důsledkem pandemie nebylo ani tak zvýšení incidence DM1, jako nárůst diabetické ketoacidózy při manifestaci choroby (11).

Další logickou otázkou je, co vznik DM1 a očkování? Zde je nutné odmítnout očkování zklamat, protože například probíhá výzkum