

Silmukka kiristyy enterovirusten ympärillä

Milloin diabetekseen saadaan rokote?

Enterovirusten ja tyypin 1 diabeteksen välinen yhteys on askarruttanut tutkijoita jo pitkään. Alun perin kiinnostus lähti enterovirusten ja niiden sukulaisvirusten kyvystä infektoida haima ja aiheuttaa diabetes eläimillä. Diabeetikoilla tehdyt tutkimukset osoittivat potilaiden sairastaneen enterovirusinfektioita useammin kuin verrokeiden. Tämä yhteys on tullut sittemmin esiin lukuisissa eri tutkimuksissa, erityisesti niissä joissa virusta on etsitty suoraan haimakudoksesta tai verestä (1, 2). Hiljattain koko viromin tutkiminen uuden sukupolven sekvensoinnilla on tullut mahdolliseksi, mutta toistaiseksi vain yksi tällainen tutkimus on tehty tyypin 1 diabetespotilailla. Se ei paljastanut uusia diabetekseen liittyviä viruskandidaatteja (3).

Enterovirusten rakenneproteiinia on havaittu haiman saarekkeissa suurelta osalla tyypin 1 diabeetikoista (4). Viruspositiivisissa saarekkeissa on myös merkkejä luontaisen immuunijärjestelmän aktivaatiosta (5). Viruksen proteiinia esiintyy vain pienessä osassa saarekkeen soluista, ja nämä solut ovat yleensä myös insuliiniposiitivisia. Viruksen RNA:ta on myös todettu diabeetikoiden haiman saarekkeista in situ -hybridisaatiolla (6). Viruksen läsnäolon varmistaminen vaatisi kuitenkin sen toteamista myös PCR:llä. Tämä onnistui hiljattain tutkimuksessa, jossa viruksen sekvenssiä monistettiin diabeetikoilta otetuista haimanäytteistä (7, 8). Virus löytyi rikastetuista saarekkeista, ja sen määrä oli hyvin pieni, ja se sopi hitaasti replikoituvan viruksen aiheuttamaan pitkittyneeseen infektiin. Diabeetikoiden haimasta todettujen enterovirusten tyyppiä ei ole saatu selville kuin kahdessa tapauksessa, joissa haimasta eristettiin coxsackie B4 -virus (1).

On mahdollista, että virus aiheuttaa beetasoluissa pitkittyneen infektion ja paikallisen

tulehduksen, joka voi kestää kuukausia tai jopa vuosia. Tulehdusreaktio voi puolestaan johtaa beetasoluja tuhoavan autoimmuunivasteen käynnistymiseen geneettisesti alttiilla yksilöillä. Enterovirusten tiedetään aiheuttavan pitkittyneitä infektioita koe-eläimillä ja soluviljelmissä, ja tämän ilmiön epäillä olevan mukana kroonisen kardiomyopatian synnyssä ihmisillä (9). Viruksen genomiin ilmaantuu tällöin deleetioita, jotka haittaavat sen monistumista (9). Viruksen määrä kudoksessa jää siksi hyvin pieneksi, ja sen toteaminen vaatii herkkiä menetelmiä. Luontaisen immunitetin osuudesta on myös saatu monia viitteitä (muun muassa *IFIH1*-geenin liittyminen diabetesriskiin) (10).

Enterovirusten roolia selvitetään parhailaan monissa kansainvälisissä tutkimuksissa. Tieteellisen näytön lisääntyessä kiinnostus rokotteen kehittämiseen on lisääntynyt. Rokotteen valmistaminen olisi teknisesti suhteellisen yksinkertaista, ja asiaa auttaa myös se, että käytössä oleva enterovirusrokote (poliovirusrokote) on yksi kaikkien aikojen tehokkaimmista ja turvallisimmista rokotteista. Vaikeutena on kuitenkin se, että viruksen ja diabeteksen välistä syyssuhdetta ei ole varmuudella todistettu. Toisaalta sen todistaminen vaatisi juuri rokotteella tehtävän interventio-tutkimuksen.

Näistä lähtökodista käynnistimme muutama vuosi sitten yhteistyöhankkeen, jonka tavoitteena on selvittää rokotteen kannalta olennaisia kysymyksiä. Yksi tärkeimmistä tavoitteista on selvittää, liittyykö enterovirusten riskivaikutus vain joihinkin tiettyihin viruksen alatyyppeihin. Rokotteeseen voidaan sisällyttää vain pieni osa tunnetuista enterovirustyypeistä, ja esimerkiksi poliorokote sisältää kolme poliohalvausta aiheuttavaa enterovi-

PÄÄKIRJOITUS

rustyyppiä. Teimme DIPP-tutkimuksen aineistossa laajan vasta-aineseulonnan, jonka perusteella diabetesriskiin liittyi vain kuuden enteroviruksen muodostama coxsackie B -virusten ryhmä (11). Toisessa aineistossa tehty validaatiotutkimus antoi saman tuloksen (12). Coxsackie B -virukset on liitetty diabetekseen myös aiemmissa tutkimuksissa (1), ja niiden tiedetään aiheuttavan haiman saarekesolujen vaurion yleistyneen infektion aikana (13). Yhteistyössä Karoliinisen instituutin tutkijoiden ja rokoteyritysten kanssa tuotimme sekä formaliinilla inaktivoitua että viruksen kaltaisiin partikkeleihin perustuva rokotteen, ja osoitimme, että rokote ehkäisee coxsackie B -viruksen aiheuttaman infektion hiiressä (14, 15). Tämä antaa hyvän lähtökohdan rokotteen tehon selvittämiseksi ihmisellä tehtävissä tutkimuksissa. Tällöin pitäisi ensin varmistaa rokotteen turvallisuus prekliinisissä ja vaiheen I kliinisissä tutkimuksissa ja sulkea pois mahdollisuus, että rokote voisi aiheuttaa autoimmuunireaktion beetasoluja kohtaan.

Voidaan siis perustellusti kysyä, pitäisikö kliinisiin tutkimuksiin soveltuva coxsackie B -virusrokote nyt valmistaa ja selvittää, voidaanko sillä ehkäistä tyypin 1 diabetesta. Haasteena on se, että varmuutta syysuhteesta ei ole, jolloin on olemassa ilmeinen riski, että rokote ei ehkäisisikään diabetesta. Mielestämme tämä riski tulisi nyt ottaa, sillä tieteellinen näyttö tähän velvoittaa. Riskinoton puolesta puhuu myös se, että immuunijärjestelmän toimintaa muokkaavien ehkäisy tutkimusten teho on jäänyt heikoksi, ja siksi muihin mekanismeihin perustuvia interventioita tulisi nyt tutkia. Diabeteksen lisäksi rokotteella voitaisiin ehkäistä sydäntulehdusta, aivokalvotulehdusta ja muita näiden virusten aiheuttamia tauteja. Hankkeen taakse tarvitaan useita eri tahoja, ja lähivuodet ratkaisevat sen, riittääkö tieteellinen näyttö tämän kynnyksen ylittämiseen. Joka tapauksessa menee vielä vähintään 7–10 vuotta, ennen kuin saamme tietää, ehkäisekö enterovirusrokote tyypin 1 diabetesta. ■

* * *

Kiitämme DIPP-tutkimukseen ja PEVNET-tutkimukseen osallistuneita tutkijoita ja kaikkia muita yhteistyötahoja tärkeästä panoksesta enterovirusia koskevissa yhteisissä tutkimushankkeissa. Nämä tutkimukset ovat saaneet rahoitusta useista lähteistä muun muassa Euroopan komission 7. puiteohjelmasta, Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF) säätiöltä, Suomen Akatemialta, Diabetestutkimussäätiöltä, Sigrid Juséliuksen säätiöltä, Sohlbergin säätiöltä sekä Pirkanmaan sairaanhoitopiiriltä (EVO rahoitus).



HEIKKI HYÖTY, virologian professori
Tampereen yliopisto, lääketieteen yksikkö,
ja Fimlab laboratoriot, PSHP



MIKAEL KNIP, lastentautiopin professori
Lastenlinna, Helsingin yliopisto ja HYKS

SIDONNAISUUDET

Heikki Hyöty: Ei sidonnaisuuksia

Mikael Knip: Johtokunnan jäsenyys ja osakeomistus (Vactech Oy)

KIRJALLISUUTTA

1. Nurminen N, Oikarinen S, Hyöty H. Virus infections as potential targets of preventive treatments for type 1 diabetes. *Rev Diabet Stud* 2012;9:260–71.
2. Yeung WC, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *BMJ* 2011;342:d35.
3. Lee HS, Briese T, Winkler C, ym. Next-generation sequencing for viruses in children with rapid-onset type 1 diabetes. *Diabetologia* 2013;56:1705–11.
4. Richardson SJ, Willcox A, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG. The prevalence of enteroviral capsid protein vp1 immunostaining in pancreatic islets in human type 1 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:1143–51.
5. Richardson SJ, Leete P, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG. Expression of the enteroviral capsid protein VP1 in the islet cells of patients with type 1 diabetes is associated with induction of protein kinase R and downregulation of Mcl-1. *Diabetologia* 2013;56:185–93.
6. Ylipaasto P, Klingel K, Lindberg AM, ym. Enterovirus infection in human pancreatic islet cells, islet tropism in vivo and receptor involvement in cultured islet beta cells. *Diabetologia* 2004;47:225–39.
7. Krogvold L, Edwin B, Buanes T, ym. Pancreatic biopsy by minimal tail resection in live adult patients at the onset of type 1 diabetes: experiences from the DiVID study. *Diabetologia* 2014;57:841–3.
8. Krogvold L, Frisk G, Hyöty H, ym. Enterovirus in live pancreatic islets at the diagnosis of human type 1 diabetes. 73rd Scientific Sessions of American Diabetes Association, Chicago 21–25.6.2013. <http://www.abstractsonline.com/Plan/SSResults.aspx>.
9. Chapman NM, Kim KS. Persistent coxsackievirus infection: enterovirus persistence in chronic myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008;323:275–92.
10. Smyth DJ, Cooper JD, Bailey R, ym. A genome-wide association study of nonsynonymous SNPs identifies a type 1 diabetes locus in the interferon-induced helicase (IFIH1) region. *Nat Genet* 2006;38:617–9.
11. Laitinen OH, Honkanen H, Pakkanen O, ym. Coxsackievirus B1 is associated with the induction of β -cell autoimmunity that portends type 1 diabetes. *Diabetes* 2014;63:446–55.
12. Oikarinen S, Tauriainen S, Hober D, ym. Virus antibody survey in different European populations indicates risk association between coxsackievirus B1 and type 1 diabetes. *Diabetes* 2014;63:655–62.
13. Jenson AB, Rosenberg HS, Notkins AL. Pancreatic islet-cell damage in children with fatal viral infections. *Lancet* 1980;2: 354–8.
14. Larsson PG, Tadeppally L, Laitinen OH, ym. A preclinical study on the efficacy and safety of a new vaccine against Coxsackievirus B1 reveals no risk for accelerated diabetes development. 18th International Picornavirus Meeting (EUROPIC), Blankenberge 9–14.3.2014. <http://kuleuvencongres.be/europic2014/program>.
15. Koho T, Koivunen MR, Oikarinen S, ym. Coxsackievirus B3 VLPs purified by ion exchange chromatography elicit strong immune responses in mice. *Antiviral Res* 2014;104:93–101.