

počet autoagresivních buněk. Do současné doby probíhala řada studií testujících látky s imunomodulačním potenciálem s různými výsledky. V tabulce 1 (8) jsou uvedeny látky a studie, které přinesly prokazatelný efekt na tvorbu C-peptidu a patří tak mezi nejnadějnější.

## Teplizumab

Teplizumab je humanizovaná anti-CD3+ monoklonální protilátka (hOKT3γ1(Ala-Ala)), o které byla publikována data o zastavení progresu diabetu poprvé v roce 2005 (9). CD3 je proteinový komplex, který je součástí TCR (T-cell receptor) aktivující CD8+ (cytotoxické) i CD4+ (regulační) T lymfocyty. Již v první studii, při které byl teplizumab podáván pacientům s nově zjištěným DM1, bylo prokázáno zachování tvorby C-peptidu po dobu jednoho roku od aplikace. To bylo spjato s nižším HbA1c, tedy lepší kompenzací diabetu, i po další měsíce. Výsledek byl potvrzen studiem publikovanými v roce 2013 a především v roce 2023, v obou případech s účastí některých českých pediatrických center (10, 11). Nejnovější multicentrická studie zahrnovala 217 pacientů na léčbě teplizumabem a 111 na placebo. V intervenční skupině zůstala vyšší tvorba C-peptidu při nižším HbA1c a nižší potřeba inzulínu než ve skupině, která dostala placebo. I když to neznamená vyléčení diabetu a úplné zastavení autoimunity, je to první krok dokazující, že zpomalení nebo oddálení procesu je možné. Aplikace teplizumabu vede v prvních dnech k celkovému snížení počtu T lymfocytů následované návratem počtu lymfocytů do normy ke konci cyklu. Mezi nežádoucí účinky léčby patří bolesti hlavy, horečka, zvracení, vyrážka a v ojedinělých případech tzv. cytokin-releasing syndrom. Ten představuje kombinaci všech zmíněných stavů spojených s poklesem tlaku a celkově zhoršením stavu. Nicméně nežádoucí účinky nebyly příliš časté a většina studijních subjektů snášela léčbu dobře. I přes snížení počtu T lymfocytů aplikace nevedla k výraznějším infekčním komplikacím, a to dokonce i přes to, že probíhala v době vrcholící pandemie covidu-19 (11).

Protilátka má potenciál u těch, co na ni dobře odpovídají, změnit poměr CD4+ a CD8+ T lymfocytů a změnit nastavení T lymfocytů od autoagresivních k regu-

**Tab. 1.** Úspěšné studie modifikující průběh autoimunní destrukce Langerhansových ostrůvků po klinické manifestaci diabetu (adaptováno podle Greenbaum 2021)

Rok	Účinná látka	Mechanismus účinku	Způsob podání	Studijní populace	Zdroj
2009	Teplizumab	Modulace T lymfocytů	2 × 12 dní infuzí	83 osob s T1D, věk 8–30 let	(10)
2023	Teplizumab	Modulace T lymfocytů	2 × 12 dní infuzí	318 osob Ab+, věk 8–20 let	(11)
2009	Rituximab	Deplece B lymfocytů	i. v. 1 × týdně, 4 týdny	87 osob s T1D, věk 8–40 let	(16)
2011	Abatacept	Kostimulační blokáda	Měsíčně i. v.	112 osob s T1D, věk 6–45 let	(14)
2013	Alefacept	Cílové CD2 paměťové buňky	i. m. 1 × týdně, 2 × 12 týdnů	49 osob s T1D, věk 12–35 let	(15)
2018	Nízkodávkovaný antithymocytární globulin	Deplece T lymfocytů	2 dny i. v. infuzí	89 osob s T1D, věk 12–45 let	(17)
2020	Anti-IL-21 (+/-Liraglutide)	Blokáda cytokinu ± GLP1 agonisté	i. v. á 6 týdnů, GLP1 s. c. denně	299 osob s T1D, věk < 20 let	(20)
2020	Golimumab	Blokáda cytokinů (anti TNFα)	s. c. á 2 týdny	84 osob s T1D, věk 6–21 let	(22)

lačním (12). Tohoto efektu se snaží využít indikace k použití teplizumabu ve fázi 2, tj. v preklinické fázi, ve které se diabetes ještě plně neprojevil, ale již jsou zjištěné autoprotilátky a začíná se objevovat dysglykemie. I když je změřitelná, budoucí pacienti ještě netuší, že se u nich DM1 začíná rozvíjet. Použití teplizumabu dokázalo oddálit začátek diabetu a zlepšit hladiny C-peptidu u osob ve fázi 2 v průměru o 32,5 měsíce (12, 13). Výsledky studií byly základem žádosti lékovým agenturám FDA (Úřad pro kontrolu potravin a léčiv, U.S. Food and Drug Administration) a EMA (Evropská agentura pro léčivé přípravky, European Medicines Agency) na schválení užití léku teplizumab (firemní název TzielD®) ve fázi 2 diabetu. Na základě těchto dat se 17. listopadu 2022 stal teplizumab v historii první látkou s povolením agenturou FDA pro použití na oddálení klinické manifestace DM1 na území USA. Je určena pro děti starší 8 let a dospělé. Na schválení agenturou EMA se zatím čeká.

## Další imunoterapie s potenciálním efektem

CTLA-4 imunoglobulin abatacept má potenciál modulovat kostimulaci a aktivaci lymfocytů. Jeho infuze měly časný efekt na stabilizaci C-peptidu u pacientů s nově zjištěným DM1, ale neměly signifikantní efekt na zpomalení progresu z fáze 1 do fáze 2 nebo 3 u rizikových osob (14). Fúzní protein alefacept cílí na CD2 mediovanou kostimulaci a depleci T lymfocytů sice nepřinesl významný

efekt na zachování C-peptidu rok po začátku diabetu, ale vedl k prodloužení remise až na 24 měsíců (15). Anti-CD20 monoklonální protilátka rituximab cílí na B lymfocyty vedla k lepšímu zachování C-peptidu 12 měsíců po aplikaci, ale neměla dlouhodobý účinek (16). Ve studiích je také testován antithymocytární globulin v různém dávkování s i bez aplikace faktoru stimulujícího kolonie granulocytů (GCSF). Nejlepšího efektu bylo dosaženo při použití nízkých dávek vedoucích k přechodné depleci T lymfocytů (17).

## Podpůrná léčba s vlivem na zachování C-peptidu

V některých studiích se můžeme setkat s látkami, které sice neovlivňují imunitní systém, ale mohou pozitivně působit přímo na beta buňky. Předpokládá se, že budou využity v kombinaci s imunomodulačními látkami. Např. tradiční antihypertenzivum verapamil ze skupiny kalciových blokátorů, vede ke zlepšení funkce zbývajících beta buněk a prodloužení jejich přežívání cestou inhibice transkripce proteinu TXNIP (cellular redox thioredoxin-interacting protein). Efekt byl nejprve prokázán na menší skupině dospělých pacientů s nově vzniklým diabetem a posléze potvrzen v další studii (18, 19). Také GLP-1 analog liraglutid má potenciál zlepšit fungování beta buněk. V kombinační léčbě s protilátkou anti-IL-21 došlo ke zlepšení tvorby C-peptidu, jehož hladiny rychle klesly po přerušení léčby (20). Dlouhodobý efekt léčby se zatím hledá.