



Biomed Lublin

Mycobacterium bovis BCG

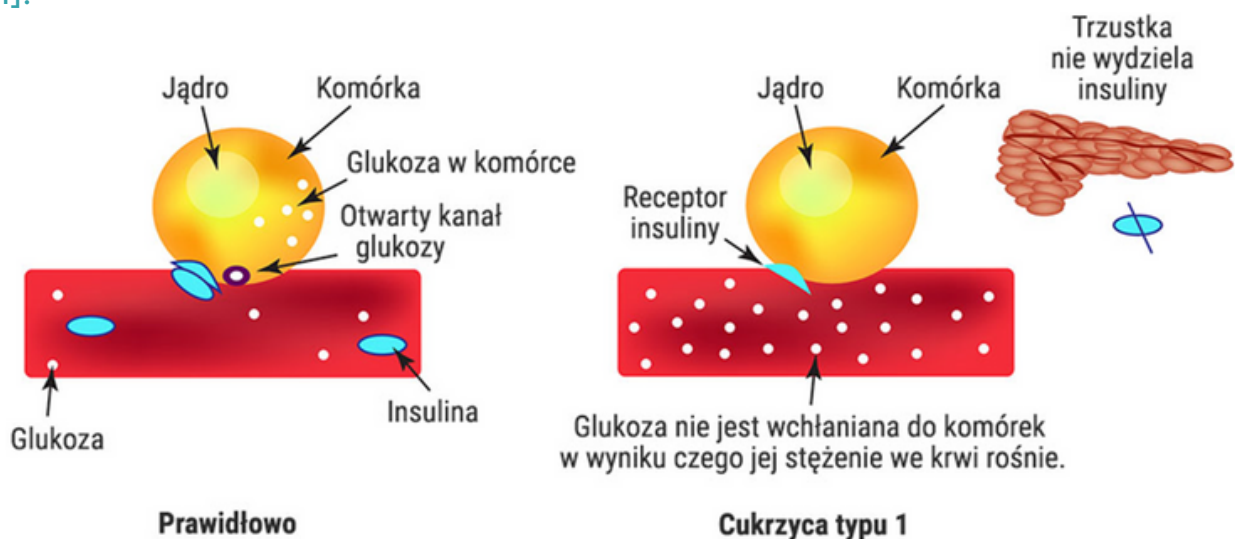
Potencjał w leczeniu
cukrzycy typu 1



Opracowała:
dr inż. Monika Wójcik-Żydek
Dział Rozwoju

Cukrzyca typu 1.

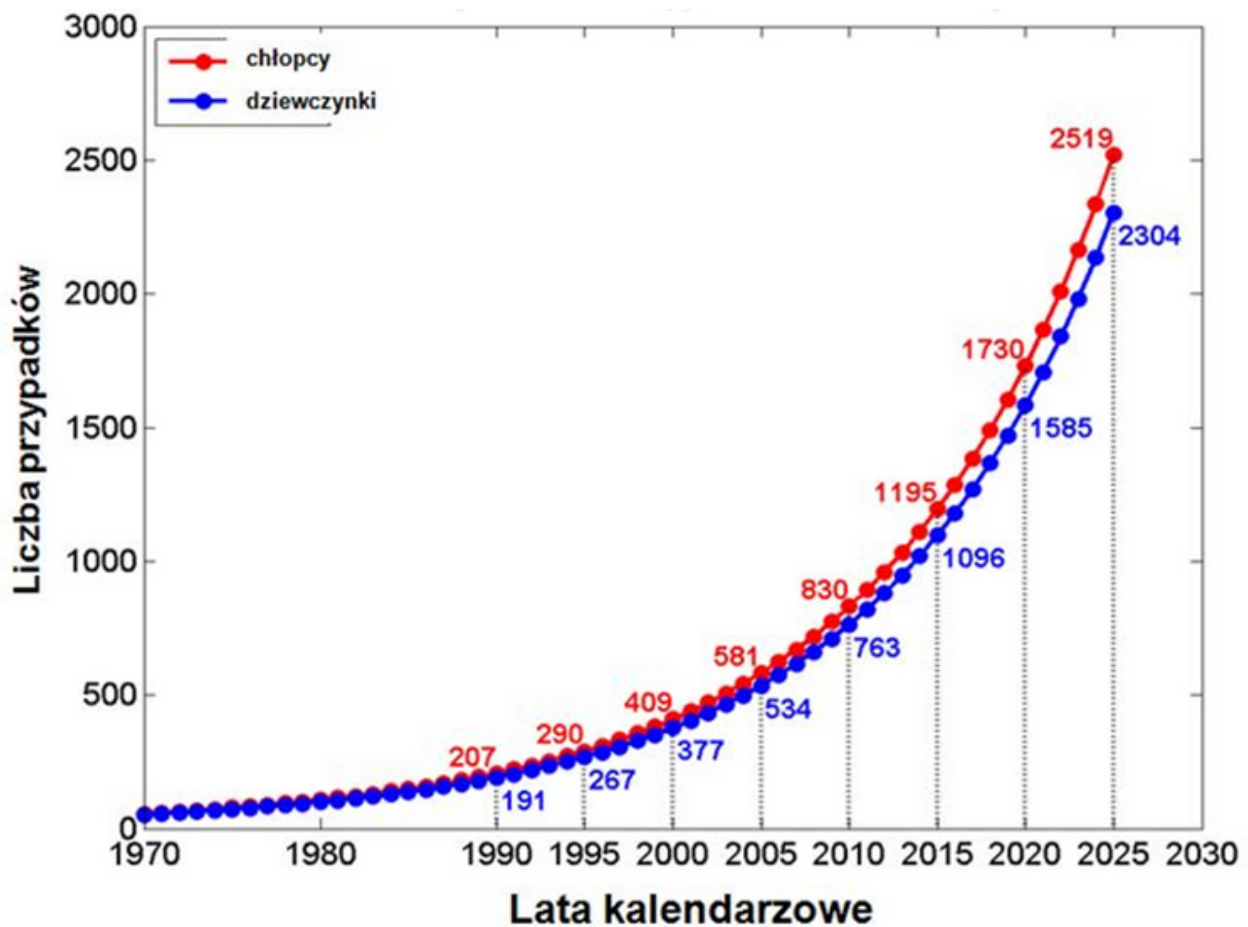
Cukrzyca typu 1 (T1DM - Type 1 diabetes mellitus), znana dawniej jako cukrzyca młodzieńcza lub insulinozależna jest chorobą o podłożu autoimmunologicznym w której dochodzi do zniszczenia komórek beta trzustki produkujących insulinę. Hormon ten odgrywa zasadniczą rolę w metabolizmie, głównie węglowodanów, ale również białek i tłuszczów [1].



Rysunek 1. Hamowanie wchłaniania glukozy u chorych na T1DM [2].

Co ważne, insulina poprzez udział w transporcie glukozy do komórek mięśniowych i tłuszczowych, odpowiada za kontrolę poziomu tego cukru we krwi. W wątrobie stymuluje magazynowanie glukozy w postaci glikogenu i syntezę kwasów tłuszczowych, w mięśniach zwiększa syntezę białek oraz dokomórkowe wnikanie aminokwasów, hamuje rozpad tłuszczu w tkance tłuszczowej oraz stymuluje wychwyt potasu do komórek [3].

Za uszkodzenie komórek beta trzustki w organizmie chorego na cukrzycę typu 1 odpowiadają przeciwciała przeciw wyspom czyli auto-przeciwciała nakierowane na antygeny wysp trzustkowych Langerhansa. Obecnie, mimo ogromnego postępu w medycynie, naukowcy wciąż nie są w stanie wyjaśnić mechanizmów inicjujących procesy autoimmunizacji ani ustalić bezpiecznych i skutecznych metod ich zapobiegania i hamowania. Do głównych czynników sprzyjających wystąpieniu cukrzycy typu 1 zalicza się predyspozycje genetyczne związane z układem zgodności tkankowej HLA oraz przebyte zakażenia niektórymi wirusami. Cukrzyca typu 1 jest chorobą nieuleczalną i wymaga od chorego przyjmowania insuliny do końca życia[4].



Rysunek 2. Szacowana liczba nowych przypadków zachorowania na cukrzycę typu 1 u dzieci w wieku 10-14 do roku 2025 [6].

T1DM jest jedną z najczęstszych chorób przewlekłych u dzieci, ale może rozpocząć się w każdym wieku. Obecnie w Stanach Zjednoczonych na cukrzycę typu 1 choruje 1,24 miliona osób, szacuje się że liczba ta wzrośnie do 5 milionów do 2050 roku. W latach 2001-2009 nastąpił 21% wzrost częstości występowania T1D u osób poniżej 20 roku życia. Najczęściej T1DM jest diagnozowana w wieku od 4 do 6 lat oraz we wczesnym okresie dojrzewania (10 do 14 lat). Na całym świecie obserwuje się znaczne zróżnicowanie geograficzne częstości występowania T1DM. Najwyższą liczbę przypadków odnotowuje się w Finlandii i innych krajach Europy Północnej, gdzie wskaźniki są około 400 razy wyższe niż te obserwowane w Chinach i Wenezueli [5]. Obecnie w Polsce na cukrzycę typu 1 choruje blisko 20 tyś. dzieci, w ciągu ostatnich 25 lat zaobserwowano ponad 4-krotny wzrost zachorowalności na ten rodzaj cukrzycy u dzieci [6].

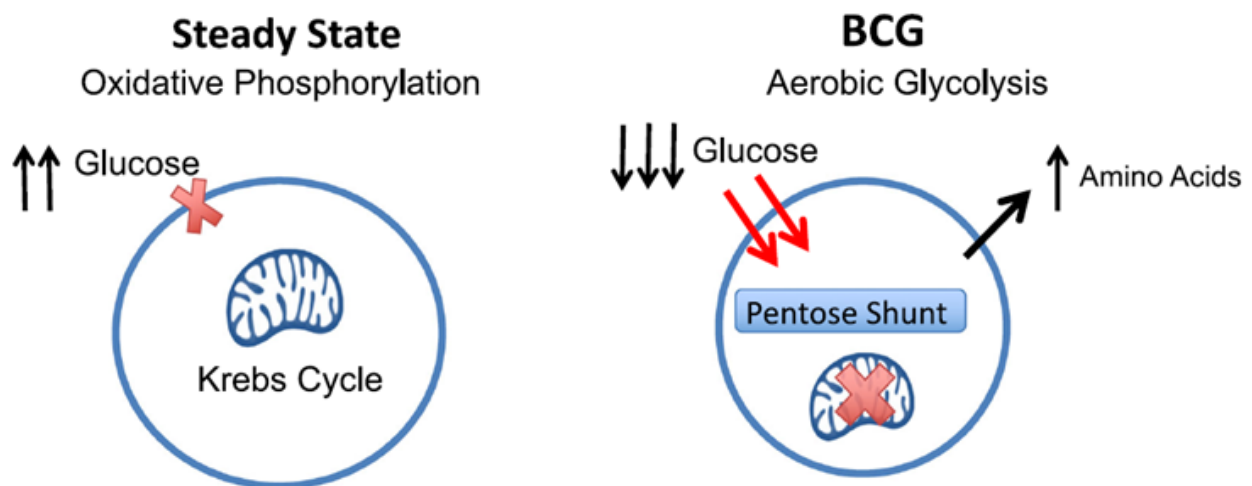


Badania nad wykorzystaniem BCG w leczeniu cukrzycy typu 1

Pierwsze badania na temat dobroczynnego działania prątków gruźlicy BCG w przebiegu cukrzycy przeprowadzono w Japonii na początku lat 90 XX wieku. Były to eksperymenty w których wykorzystano zwierzęcy model cukrzycy o podłożu autoimmunologicznym - myszy NOD. Naukowcy doszli do wniosku, że prątki BCG w pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym poprzez stymulację wytwarzania makrofagów supresorowych zapobiegają utracie komórek beta trzustki i hamują rozwój cukrzycy. Pozytywne wyniki doświadczeń na zwierzętach skłoniły do dalszych badań na ludziach [7,8].

W 2012r., ukazały się wyniki pierwszego badania klinicznego zastosowania prątków BCG u ludzi chorych na cukrzycę typu 1. Badanie było prowadzone w Massachusetts General Hospital, Boston US. Było to badanie fazy 1 podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, w którym udział wzięły osoby dorosłe ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 1. Naukowcy doszli do wniosku, że BCG przejściowo modyfikuje autoimmunizację leżącą u podstaw cukrzycy typu 1 poprzez stymulację wrodzonej odpowiedzi immunologicznej i w przyszłości może być przydatne w leczeniu długotrwałej cukrzycy [9].

Obiecujące wyniki badań nad wykorzystaniem szczepionki BCG u pacjentów z cukrzycą typu 1 opublikowano w Nature w 2018 roku. Poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c) głównego wskaźnika glikemii, w trzy lata po podaniu szczepionki spadł o 10 proc., a cztery lata po zaaplikowaniu BCG o 18 proc. Naukowcy wykazali również, że poziom cukru we krwi badanych utrzymywał się w normie do 8 lat po zaszczepieniu. Badanie nadal trwa, a zaszczepieni pacjenci dalej leczą się na cukrzycę jednak muszą przyjmować o jedną trzecią mniej insuliny niż przed podaniem BCG. Efekty te przypisuje się przyspieszonemu zużyciu glukozy w komórkach z powodu zwiększonej glikolizy i zmniejszonej fosforylacji oksydacyjnej [10].



Rysunek 3. Wpływ BCG na transport glukozy do komórki [10].

W 2021 roku na corocznych sesjach naukowych Amerykańskiego Stowarzyszenia Diabetologicznego naukowcy z Massachusetts General Hospital (MGH) przedstawili pozytywne informacje na temat swoich badań nad zastosowaniem szczepionki Bacillus Calmette-Guérin (BCG) w celu bezpiecznego i znacznego obniżenia poziomu cukru we krwi.

Kluczowe odkrycia obejmują nowe zrozumienie tego, jak odpowiedź na szczepienie BCG różni się w zależności od wieku zachorowania pacjenta oraz dodatkowe poparcie dla roli szczepienia BCG w regulacji transportu glukozy do komórek. Obecnie 143 cukrzyków typu 1 otrzymało co najmniej dwie dawki BCG [11].

Na początku marca 2022 r. Naukowcy z Massachusetts General Hospital (MGH) poinformowali, że we współpracy z NYU Langone Health, rozpoczęli wieloośrodkowe badanie kliniczne w celu zbadania nowego leczenia cukrzycy typu 1 u dzieci, nawet u osób z rozpoznaną chorobą. Nowe badanie „Powtórne szczepienie BCG w leczeniu dziecięcej cukrzycy typu 1” włączy 150 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat, gdzie grupa badana otrzyma dwa wstrzyknięcia BCG w odstępie czterech tygodni. Planowane zakończenie badań to marzec 2027 roku [12].



Jak widać potencjał zastosowania prątków BCG jest jeszcze nieodkryty i mimo tego, że upłynęło już 100 lat od pierwszego użycia szczepionki BCG w profilaktyce gruźlicy, możliwości terapeutyczne BCG nadal fascynują naukowców i badaczy na całym świecie.

W Polsce, od 1955 roku każdy noworodek przed wypisem ze szpitala otrzymuje wyprodukowaną przez Biomed Lublin szczepionkę przeciwgruźliczą BCG, którego substancją aktywną jest brazylijski podszczep BCG Moreau. Biomed Lublin od 1999 r. wykorzystuje również tą samą substancję czynną – żywe, atenuowane, prątki BCG podszczeptu Moreau do wytworzenia leku onkologicznego stosownego w immunoterapii powierzchniowych, nabłonkowych, nieinwazyjnych guzów pęcherza moczowego.

Literatura

- [1] Taylor JA 3rd, Kuchel GA. Bladder cancer in the elderly: clinical outcomes, basic mechanisms,[1] Lucier J, Weinstock RS. Diabetes Mellitus Type 1. 2022 May 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 29939535.
- [2] <https://wpe.med.pl/obszar-medyczny/cukrzyca-typu-1/>
- [3] Rahman MS, Hossain KS, Das S, Kundu S, Adegoke EO, Rahman MA, Hannan MA, Uddin MJ, Pang MG. Role of Insulin in Health and Disease: An Update. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 15;22(12):6403. doi: 10.3390/ijms22126403. PMID: 34203830; PMCID: PMC8232639.
- [4] Morran MP, Vonberg A, Khadra A, Pietropaolo M. Immunogenetics of type 1 diabetes mellitus. *Mol Aspects Med.* 2015 Apr;42:42-60. doi: 10.1016/j.mam.2014.12.004. Epub 2015 Jan 8. PMID: 25579746; PMCID: PMC4548800.
- [5] Borchers AT, Uibo R, Gershwin ME. The geoeidemiology of type 1 diabetes. *Autoimmun Rev.* 2010 Mar;9(5):A355-65. doi: 10.1016/j.autrev.2009.12.003. Epub 2009 Dec 5. PMID: 19969107.
- [6] Jarosz-Chobot P, Polanska J, Szadkowska A, Kretowski A, Bandurska-Stankiewicz E, Ciechanowska M, Deja G, Mysliwiec M, Peczyńska J, Rutkowska J, Sobel-Maruniak A, Fichna P, Chobot A, Rewers M. Rapid increase in the incidence of type 1 diabetes in Polish children from 1989 to 2004, and predictions for 2010 to 2025. *Diabetologia.* 2011 Mar;54(3):508-15. doi: 10.1007/s00125-010-1993-4. Epub 2010 Dec 17. PMID: 21165594; PMCID: PMC3034048.
- [7] Harada M, Kishimoto Y, Makino S. Prevention of overt diabetes and insulinitis in NOD mice by a single BCG vaccination. *Diabetes Res Clin Pract.* 1990 Jan;8(2):85-9. doi: 10.1016/0168-8227(90)90017-n. PMID: 2307094.
- [8] Yagi H, Matsumoto M, Kishimoto Y, Makino S, Harada M. Possible mechanism of the preventive effect of BCG against diabetes mellitus in NOD mouse. II. Suppression of pathogenesis by macrophage transfer from BCG-vaccinated mice. *Cell Immunol.* 1991 Nov;138(1):142-9. doi: 10.1016/0008-8749(91)90139-3. PMID: 1833073.
- [9] Faustman DL, Wang L, Okubo Y, Burger D, Ban L, Man G, Zheng H, Schoenfeld D, Pompei R, Avruch J, Nathan DM. Proof-of-concept, randomized, controlled clinical trial of Bacillus-Calmette-Guerin for treatment of long-term type 1 diabetes. *PLoS One.* 2012;7(8):e41756. doi: 10.1371/journal.pone.0041756. Epub 2012 Aug 8. PMID: 22905105; PMCID: PMC3414482.
- [10] Kührtreiber WM, Tran L, Kim T, Dybala M, Nguyen B, Plager S, Huang D, Janes S, Defusco A, Baum D, Zheng H, Faustman DL. Long-term reduction in hyperglycemia in advanced type 1 diabetes: the value of induced aerobic glycolysis with BCG vaccinations. *NPJ Vaccines.* 2018 Jun 21;3:23. doi: 10.1038/s41541-018-0062-8. PMID: 29951281; PMCID: PMC6013479.
- [11] <https://www.clinicaltrialsarena.com/comment/ada-2021-bcg-vaccine-t1d/>
- [12] <https://www.massgeneral.org/news/press-release/multi-center-trial-to-investigate-treatment-pediatric-type-1-diabetes>



Niniejszy artykuł został opracowany na podstawie dostępnych publikacji naukowych. Intencją autorów jest zwrócenie uwagi czytelników na najważniejsze aspekty związane ze szczepem szczepionkowym M. bovis BCG celem podniesienia ich wiedzy i świadomości w tematach ochrony zdrowia i życia ludzi.

Treść w nim zawarta ma charakter edukacyjny i informacyjny, nie może ono być traktowane jako forma doradztwa czy konsultacji i jako takie nie może zastępować porady lekarza lub z farmaceuty.

Źródła będące podstawą wybranych cytatów lub szerszych wątków zostały podane w końcowej części materiału.

Wszelkie odesłania do leków i wyrobów medycznych mają charakter jedynie ilustracyjny, nie stanowią oferty w rozumieniu przepisów Kodeksu Cywilnego, w żadnym wypadku nie mogą być wykorzystywane do stwierdzenia jakie leki/wyroby medyczne powinny być przyjmowane przez daną osobę.

Publikacja może zawierać opinie ekspertów z dziedzin związanych z działalnością Spółki lub wyciągi z artykułów prasowych.

Wszystkie takie informacje stanowią wyłącznie opinie ekspertów, którzy je wyrazili lub są publikacjami osób trzecich, w związku z czym nie muszą stanowić poglądów Spółki.

Opinie ekspertów odzwierciedlają ich osobiste poglądy i nigdy nie należy interpretować ich jako opinii lub zobowiązań Spółki.

Publikacja może zawierać odnośniki (linki) do stron internetowych osób trzecich. Z odnośników tych użytkownik korzysta na własne ryzyko.

Spółka nie odpowiada za informacje znajdujące się na stronach internetowych osób trzecich.

„BIOMED-LUBLIN” WSiSz S.A. oświadcza, że dokłada wszelkich starań, aby publikowane materiały były rzetelne i oparte na kompetentnych źródłach, jednak nie gwarantuje ich dokładności, aktualności czy też kompletności.

„BIOMED-LUBLIN” WSiSz S.A. nie ponosi odpowiedzialności za jakiegokolwiek szkody czy straty powstałe w związku z korzystaniem z publikacji ani też za słuszność decyzji podjętych w oparciu o udostępniane informację (medyczne lub inne). Materiał nie ma charakteru komercyjnego i nie stanowi oferty handlowej.