

A bélrendszeri virom változásai előre jelzik az autoimmunitást 1-es típusú diabéteszre hajlamos gyermekeknél

Forrás: Zhao G, et al. Intestinal virome changes precede autoimmunity in type I diabetes-susceptible children. Proc Natl Acad Sci USA. 2017 Jul 25;114(30):E6166–E6175.

Az emberi mikrobiom sokféle típusú organizmust tartalmaz, többek között baktériumokat, gombákat és vírusokat, melyek megfertőzhetik a gazdaszervezetet, de a mikrobiom egyéb tagjait is. A mikrobiom egyes alkotóelemeiben bekövetkezett változások többféle humán megbetegedés kialakulását vonják maguk után. A mikroorganizmusok által befolyásolt betegségek közül is kiemelkedik az 1-es típusú diabetes mellitus (T1DM), melynek hátterében a hasnyálmirigy béta-sejtekből álló Langerhans-szigetei ellen fellépő autoimmun reakció áll. Több vizsgálat is felvetette, hogy a bélbaktériumok összetételének megváltozása T1DM előfordulásával hozható kapcsolatba. Megfigyelték például, hogy T1DM kapcsán fokozódik a *Bacteroides*-genus túlsúlya, ugyanakkor csökken a butiráttermelő baktériumok túlsúlya. Egy vizsgálatba 11 szeropozitív gyermeket vontak be Finnországból és Észtországból, akik közül 4 esetben progrediált az állapot 1-es típusú cukorbetegségbe. Ezen esetek kapcsán a bakteriális diverzitás csökkenését igazolták. Ezek a változások a T1DM-re prediktív autoantitestek megjelenését követően mutatkoztak meg, ami potenciálisan arra utalhat, hogy a bélbaktériumok nem a betegség elindításában vesznek részt, hanem a béta-sejtes autoimmunitás klinikai betegségbe történő progressziójában.

A bélben megtalálható vírusok változását gyulladásos bélbetegség és AIDS kapcsán is megfigyelték már, ami azt jelzi, hogy a virom módosulásai fertőző és gyulladásos kórképekkel állhatnak összefüggésben. Egyes esetekben ezek a változások eukarióta vírusokat érintenek, míg más esetekben bakteriofágokban azonosítottak betegséggel összefüggő változásokat. Egérkísérletekben egyértelműen bebizonyosodott, hogy



a vírusinfekció károsodást indíthat el a szigetsejtekben. Ezen túlmenően, az intesztinális eukarióta vírusokat felelőssé teszik humán T1DM kiváltásáért is, mely feltételezés alapját elsősorban szeroepidemiológiai vizsgálatok képezik. Egy másik vizsgálatban ugyanakkor nem sikerült változásokat kimutatni a genomban az autoimmunitás megjelenése előtt 3–9 hónappal. Egy nemrégiben nyilvánosságra hozott kutatás összefüggést talált a CrAssphage (egy humán bakteriofág) és a *Bacteroides dorei* között, ugyanakkor nem figyeltek meg direkt korrelációt e vírus és a szigetsejteket érintő autoimmunitás között.

Fontos megjegyezni, hogy bár általános feltevés, hogy a vírusok betegségek kiváltása révén fejtik ki károsító hatásukat, állatkísérletes modelleken szerzett tapasztalatok azt mutatják, hogy a vírusinfekció nem szükségszerűen káros, sőt előfordulhatnak szimbiózisra alapuló előnyök is, melyek valójában védelmet nyújthatnak a T1DM kialakulásával szemben. Mindezek alapján a T1DM szempontjából veszélyeztetett gyermekek viromjának a vizsgálata potenciálisan alkalmas lehet olyan vírusok azonosítására, melyek vagy betegség kockázatát hordozzák magukban, vagy éppen ellenkezőleg, védenek a betegségekkel szemben.

A bemutatott vizsgálatban az intesztinális virom DNS-ét és RNS-ét vizsgálták gyermekeknél autoimmunitás megjelenése előtt, illetve azonosították a virom azon változásait, melyek potenciálisan összefüggésben állhatnak a humán autoimmun betegség kialakulásával, illetve a betegség elleni védelemmel.

ANYAG ÉS MÓDSZEREK

Összesen 220, vírusban gazdag vizsgálati készítményt elemeztek 11 olyan gyermek („esetszemély”) székletmintájából, akiknél T1DM-mel összefüggő autoantitestek jelentek meg a szérumban (közülük 5 esetben az állapot klinikai T1DM-be ment át). Ezeket a mintákat kontrollszemélyektől származó mintákkal hasonlítottak össze.

EREDMÉNYEK

Azt találták, hogy az esetszemélyek viromjának diverzitása csökkent a kontrollokhoz képest. Az eukarióta vírusok közül a *Circoviridae*-vel összefüggő szekvenciák megszorodását észlelték a kontrollmintákban, szemben az esetszemélyekkel. Gyakran mutatták ki enterovírus-, kobuvírus-, parechovírus- és rotavírus-szekvenciák jelenlétét, ez azonban nem függött össze az autoimmunitással. Ami a bakteriális baktériumokat illeti, a kontrollcsoportban jelentősebb diverzitást észlelték, mint az esetszemélyeknél, illetve az idő előrehaladtával változásokat figyeltek meg az eset- és kontrollszemélyek viromja között.

Ezen túlmenően, a virális bakteriális baktériumokban – az életkorral összefüggő, egymást átfedő DNS-szegmentumok („contig”-ok) kivonását követően – betegséggel összefüggő, átfedő DNS-szegmentumokat mutattak ki. Ezek a betegséggel összefüggő DNS-szakaszok statisztikai korrelációt mutattak a bakteriális mikrobiom adott komponenseivel. Mindezek alapján bizonyítottak látszik, hogy ebben a kohorszban az intesztinális virom változásai időben megelőzték az autoimmunitást. A virom specifikus alkotóelemei közvetlenül is összefüggének humán autoimmun kórképek kialakulásával, illetve inverz korreláció is fennáll.

MEGBESZÉLÉS ÉS KÖVETKEZTETÉSEK

A bemutatott kutatás számos összefüggésre rávilágított az intesztinális virom és a humán autoimmun megbetegedések kockázata között. Bár a jelen kohorsz viszonylag kis létszámú volt (11 eset és 11 kontroll), a minták gyűjtésének módja és az elemzett minták össz-száma elegendő statisztikai erőt biztosított a virom autoimmunitással összefüggő szignifikáns változásainak detektálására. Az eukarióta vírusok esetében nagy prevalenciával és jelentős mennyiségben mutattak ki *Circoviridae*-vel összefüggő szekvenciákat. Ezen kívül anellovírus-, enterovírus-, parechovírus, parvovírus- és reovírus-szekvenciák jelenlétét is igazolták, ezek azonban nem álltak szignifikáns korrelációban autoimmun betegség megjelenésével. A bakteriális baktériumok esetében szignifikánsan magasabb viromdiverzitást észlelték a kontrollszemélyeknél. Ezen túlmenően betegségonosító contigokat (ismétlődő DNS-szegmentumokat) találtak a bakteriális baktériumokban, melyek meglete specifikus baktériumok nagy számban való jelenlétével függött össze. Ilyen baktériumok: *Bacteriodes* és *Bifidobacterium*. Mindent egybevetve, az adatok jelentős és komplex korrelációt látszanak igazolni az intesztinális virom és egy jelentős humán autoimmun betegség kockázata között.

Igen nagyfokú hasonlóság mutatkozott egy adott személyen belül a székletből meghatározott virom tekintetében. Úgy tűnik, hogy a virális aláírás („signature”) az egyes személyek között meglehetősen állandó, és meghatározza a virom normális fejlődését. Az adatok arra is utalnak, hogy az e vírusokban bekövetkező időfüggő változások egymástól biológiailag független egyedek esetében hasonlóak, és összefüggnek az egyed fejlődési stádiumával.

Korábbi vizsgálatok az első szigetsejt-autoantitest-pozitív lelet megszületése előtt 3, 6 és 9 hónappal nyert székletminták elemzése alapján nem tudtak korrelációt igazolni a vírusok és a T1DM között. Jelen vizsgálatban a *Circoviridae*-asszociált szekvenciák szignifikánsan csökkentek túlsúlyát és alacsony viromdiverzitást igazolt ilyen esetekben. A korábbi vizsgálatoktól eltérő következtetések oka lehet a mintavételnek, a szekvenálásra alkalmazott technikának vagy a vírusszekvenciák ki-

mutatásának a különbözősége. A szerzőknek ama megfigyelése, mely szerint a kontrollszemélyeknél nagyobb számban és prevalenciában mutathatók ki *Circoviridae*-asszociált szekvenciák, arra utal, hogy a vírussal történő fertőződés előnyöket jelent a gazdaszervezet számára – ahogyan azt már korábban igazolták állatmodellekben más vírusok esetében. Más vírusok vonatkozásában ugyanakkor már az is bizonyítást nyert, hogy a vírussal történő fertőződés védelmet nyújthat autoimmun diabetes kialakulásával szemben. A szerzők azonban azt is megjegyzik, hogy ebben a kohorszban kicsi volt a mintanagyság, illetve hogy ezeket a szekvenciákat nem tudták kimutatni minden kontrollszemélynél.

Tekintettel arra a tényre, hogy a virom változásai a szerokonverziót megelőzően következtek be, az adatok azt a lehetőséget is felvetik, hogy maga a virom változása indítja be a szerokonverziót. A betegséget azonosító ismétlődő DNS-szegmentumok (contigok) azonosítása potenciális célpontot jelenthet a jövőbeni vizsgálatok számára annak tisztázásához, hogy ok-okozati vagy csak véletlenszerű korreláció áll-e fenn a bakteriális baktériumok és az autoimmunitás között olyan személyeknél, akiknél az átlagosnál nagyobb a T1DM kockázata.

A bakteriális baktériumok és a bakteriális gazdaszervezet közötti kapcsolat alapján logikus feltételezés, hogy a bakteriális baktériumokban a szerokonverzió előtt bekövetkező változások módosítják a baktériumok számát és túlsúlyát, ami végül is bakteriális dysbiosishoz vezet. Feltételezhető, hogy a virom protektív és patogén változásai közötti egyensúly megbomlása arra hajlamos egyénnek hatással van a humán autoimmunitás alakulására. Ha ez valóban így van, akkor ez egybecsengene azzal a megfigyeléssel, hogy egereknél a vírusok a gazdaszervezet betegségek okozó génjeivel interakcióban módosítják a betegségek iránti hajlamot.

Összefoglalva, az egyetlen kohorszban szerzett adatok azt mutatják, hogy a humán autoimmunitás (ez esetben az 1-es típusú cukorbetegségekre való hajlam) a vírussal fertőzés protektív vs. patogén hatásainak egyensúlyával állhat összefüggésben.

DR. SIMONFALVI ILDIKÓ