

---

# Kan typ 1-diabetes förebyggas med ett vaccin?

MIKAEL KNIP OCH HEIKKI HYÖTY

---

För mer än 50 år sedan rapporterades en association mellan typ 1-diabetes och enterovirus, som är vanliga enkelsträngade RNA-virus. Senare påvisades ett klart tidsmässigt samband mellan infektioner förorsakade av en grupp enterovirus, nämligen coxsackievirus B, och primär serokonversion till positivitet för diabetesassocierade autoantikroppar, vilket är det första detekterbara tecknet på att den sjukdomsprocess som leder fram till klinisk diabetes har initierats. Positivitet för minst två diabetesassocierade autoantikroppar av fyra prediktiva antikroppar är förknippad med en 70 procents risk att insjukna i klinisk diabetes under de följande tio åren. Coxsackievirus B-prototypvacciner har framgångsrikt utvecklats och prövats i experimentella studier under de senaste åren. Nyligen har ett coxsackievirusvaccin lanserats för utprövning i humana studier, och den första fas 1-studien har utförts i Finland med det här vaccinet 2021–2022. De färskaste resultaten av prövningen visade att vaccinet gav upphov till en stark antikropsrespons mot alla fem coxsackievirus B-serotyper inkluderade i vaccinet och inte ledde till några icke-önskade biverkningar. I bästa fall kunde ett antidiabetogent coxsackievirus B-vaccin bli tillgängligt inom 5–6 år. Ett sådant vaccin kunde årligen förhindra ungefär hälften av nya fall av typ 1-diabetes bland barn.

## Inledning

Typ 1-diabetes är en immunmedierad sjukdom som är följden av samverkan mellan genetiska element och yttre faktorer (1). De genetiska faktorerna har identifierats relativt väl och uppskattningen är att HLA-generna på korta armen av kromosom 6 förklarar nästan hälften av den genetiska benägenheten, medan mer än sjuttio genetiska polymorfismer runt om det humana genomet bidrar till den resterande delen (2, 3). Vår uppfattning är att den genetiska komponenten tillåter uppkomsten av typ 1-diabetes, men att det

behövs en eller flera yttre faktorer, som utlöser och driver på sjukdomsprocessen fram till klinisk diabetes. Vi vet dock betydligt mindre om dessa yttre faktorer. Olika virus, dietära faktorer och omgivningsfaktorer, bland annat hygienivån och mikrobexponeringen har studerats, men än så länge har ingen definitiv konsensus uppnåtts i frågan (4). En bidragande orsak är sannolikt att färskaste studier har rapporterat att typ 1-diabetes är en heterogen sjukdom med olika endotyper (5) baserade på till exempel debutålder (6) eller vilken autoantikropp som uppkommer först under sjukdomsprocessen (7).

Den kliniska debuten vid typ 1-diabetes föregås av en symtomfri period av varierande längd, under vilken de insulinproducerande betacellerna i de langerhanska öarna i pankreas småningom skadas och förstörs. Uppskattningen är att den symtomfria prekliniska perioden varar i genomsnitt 3–4 år (8), men att den individuella variationen är från 3 månader till mer än 20 år (9). Av okänd anledning har vi globalt sett den högsta incidensen av typ 1-diabetes i Finland (10) bland barn (årligen cirka 60 nya fall på 100 000 barn under 15 år). I början av 1950-talet var motsvarande siffra 12, vilket innebär att incidensen har

## SKRIBENTERNA

**Mikael Knip**, professor emeritus, Nya barnsjukhuset, HUS, Helsingfors och Forskningsprogrammet för klinisk och molekylär metabolism, medicinska fakulteten, Helsingfors universitet, Helsingfors

**Heikki Hyöty**, professor, Avdelningen för virologi, medicinska och hälsoteknologiska fakulteten, Tammerfors universitet, Tammerfors och Fimlab, Birkalands sjukvårdsdistrikt, Tammerfors

---

femdubblats under en period på drygt 60 år. En sådan ökning kan inte bero på enbart genetiska faktorer, eftersom gener genomgår förändringar under en lång tidsperiod som sträcker sig över många generationer.

Den här artikeln avser att belysa bakgrunden till utvecklingen av ett antidiabetogent coxsackievirusvaccin samt betydelsen av ett sådant vaccin.

### Enterovirus och typ 1-diabetes

Enterovirus är ett picornavirusgenus, som inkluderar mer än 100 olika serotyper, bland annat sex olika coxsackievirus B-serotyper (CVB 1–6) och tre poliovirusserotyper. Enterovirus är enkelsträngade RNA-virus. Gamble och Taylor rapporterade de första humana studierna om ett samband mellan enterovirus och typ 1-diabetes för mer än 50 år sedan, när de observerade att det fanns en uppenbar likhet mellan säsongsvariationen för nya diabetesfall och för enterovirusinfektioner (11, 12). En amerikansk fallbeskrivning av en nydiagnostiserad barndiabetiker rapporterade att ett coxsackie B4-virus kunde isoleras från patientens pankreas, vilket tolkades som ett bevis för att viruset hade förorsakat diabetes hos den här patienten (13). Senare har enterovirus upptäckts i pankreasöarna, och epidemiologiska studier har visat att enterovirusinfektioner är förknippade med en ökad risk för typ 1-diabetes (14, 15). Enterovirus uppvisar en klar tropism för de insulinproducerande betacellerna. I en norsk studie (16) påträffades enterovirus i de langerhanska öarna hos fem av sex vuxna nydiagnostiserade typ 1-diabetiker. Tanken är att viruset vid en enterovirusinfektion först sprider sig till pankreasöarna, där det förorsakar en stark inflammationsrespons. I individer som saknar förmågan att effektivt tillintetgöra viruset blir det kvar i betacellerna i en långsamt replikerande form, som kontinuerligt producerar virus-RNA och virusproteiner. Dessa stimulerar det medfödda immunsystemet samt driver på inflammationen och autoimmuna responser. I den internationella multicenterstudien TEDDY (The Environmental Determinants of Type 1 Diabetes in the Young) framkom det att en långsam utsöndring av enterovirus via avföringen var förknippad med en ökad risk att utveckla diabetesassocierade autoantikroppar (17).

### På väg mot ett vaccin

I en rad studier har vi påvisat ett definitivt samband mellan enterovirusinfektion och

uppkomsten av de första diabetesassocierade autoantikropparna (18–20). Antikropparna är det första detekterbara tecknet på att den sjukdomsprocess som leder till klinisk typ 1-diabetes har utlösts. Arbetet med att utveckla ett vaccin mot diabetogena enterovirus startade på 1990-talet med tre centrala målsättningar:

- att identifiera uppenbara diabetesassocierade enterovirus för att inkludera dem i det kommande vaccinet
- att utveckla prototypvacciner och pröva dem i djurmodeller
- att studera mekanismerna för enterovirusinducerad betacellskada genom att analysera enterovirus i pankreas från individer med preklinisk eller klinisk typ 1-diabetes.

Först framställde Heikki Hyötys forskargrupp ett inaktiverat prototypvaccin innehållande hela viruset som prövades i en musmodell. Prövningen visade att vaccinet definitivt var immunogent. Utvecklingen av vaccinet fick ett uppsving via samarbete med industriella partners, då det finländska bioteknikföretaget Vactech Oy inledde samarbete med Sanofi-Pasteur, en av världens största vaccintillverkare. Samarbetet ledde till flera nya upptäckter.

I nästa fas utförde vi en storskalig screening av neutraliserande antikroppar mot mer än 40 olika vanliga enterovirusserotyper i studien DIPP (Diabetes Prediction and Prevention), som pågått vid tre universitetssjukhus i Finland (Tammerfors, Uleåborg och Åbo) sedan mitten av 1990-talet. DIPP-studien screenar nyfödda barn för HLA-definierad risk för typ 1-diabetes. Familjer med ett barn med ökad ärftlig benägenhet (cirka 10 procent av de screenade barnen) inbjuds att delta i en uppföljningsstudie fram till dess att barnet är 15 år eller får en diabetesdiagnos. Cirka 20 000 familjer deltar eller har deltagit i uppföljningsstudien. Ungefär 1 600 deltagare har utvecklat diabetesassocierade autoantikroppar och drygt 600 har insjuknat i typ 1-diabetes. Neutraliserande enterovirusantikroppar är serotypspecifika och så gott som bestående efter en infektion. Studieresultaten visade att en specifik grupp av enterovirus, grupp B coxsackievirus, var tidsmässigt klart associerad med uppkomsten av de första diabetesassocierade antikropparna (21). Det här var ett centralt rön, eftersom det talade för att det vore möjligt att utveckla ett vaccin mot virusen. Det relativt låga antalet coxsackievirusserotyper, det vill säga sex, gör det möjligt att inkludera alla sex serotyper i ett vaccin.

---

Efter den här observationen har en rad andra studier i olika populationer bekräftat att det finns ett samband mellan coxsackievirus och typ 1-diabetes. Det har även framkommit att de insulinproducerande betacellerna ovanligt rikligt uttrycker CAR-receptorn (22), som coxsackievirus B i likhet med andra enterovirus utnyttjar, när de infekterar celler. Detta kan förklara coxsackie B-virusets starka tropism för betacellerna.

Ett annat viktigt framsteg var produktionen av nya coxsackie B-virusvaccin. Under perioden 2006–2014 utvecklade Vactech-Sanofikoalitionen en rad nya prototypvaccin, som prövades i möss. I arsenalen ingick både formalininaktiverade helvirusvaccin och vaccin innehållande viruslika partiklar producerade med rekombinant teknik. Båda vaccintyperna visade sig ge upphov till en stark antikroppsrespons men förorsakade inga tydliga biverkningar i de vaccinerade mössen. Utifrån resultaten lämnade Sanofi och Vactech in gemensamma patentansökningar. År 2014 nedprioriterade Sanofi utvecklingen av ett coxsackie B-virusvaccin och Vactech erbjöds en option att förvärva exklusiva rättigheter till de beviljade patenten. Detta innebar att Vactech hade fria händer att vidareutveckla vaccinet för kliniska ändamål.

Samtidigt gick forskningen inom området framåt på många fronter. Prospektiva födelsekohorter genererade rön som stödde sambandet mellan coxsackie B-virus och typ 1-diabetes. Dessutom kunde enterovirus påvisas i pankreasöarna hos en klar majoritet av patienter med typ 1-diabetes (16). Tammerfors universitet koordinerade 2011–2016 ett EU-projekt (PEVNET), som studerade enterovirusets roll vid typ 1-diabetes och analyserade olika biologiska prov för förekomsten av enterovirus i andra stora internationella forskningskonsortier (nPOD, TEDDY och TRIGR). Resultaten av de här studierna gav ytterligare stöd för hypotesen att enterovirus, och i synnerhet coxsackie B-virus, kan bidra till uppkomsten av typ 1-diabetes.

Utvecklingen av ett vaccin för klinisk användning var följande steg i processen. Detta blev möjligt i april 2017, när Vactech ingick ett strategiskt partnerskapsavtal med Provention Bio, ett amerikanskt bolag grundat för att erbjuda produkter som kan förebygga eller fördröja uppkomsten av autoimmuna sjukdomar. I det här skedet licensierade Vactech sina exklusiva patenträttigheter till Provention Bio och blev samtidigt aktiv partner i det nya konsortiet. JDRF (Juvenile Diabetes Research

Foundation) är en amerikansk stiftelse som stöder diabetesforskning internationellt och också har en fond, som kan investera i företag med lovande projekt inom området. Fonden har stött utvecklingen av ett antidiabetogent coxsackie B-virusvaccin. Samarbetet inom konsortiet har lett till utveckling av ett sådant vaccin som nu har genomgått en fas 1-prövning i Finland.

Akademiska studier har pågått parallellt med programmet för vaccinutvecklingen. I samarbete med Karolinska Institutet utförde Tammerfors universitet prövningar av prekliniska coxsackie B-virusvaccin 2015–2018. En vaccinstudie på möss visade att vaccinet var effektivt och inte hade några allvarliga biverkningar (23). Vaccinet inducerade inga insulinautoantikroppar, vilket vore ett tidigt tecken på uppkomsten av typ 1-diabetes. Prototypvaccinet har också prövats i icke-mänskliga primater, och vaccinet skyddande effekt har bekräftats (24). Den omfattande internationella TEDDY-studien publicerade 2019 rön som visade ett klart samband mellan enterovirus B-infektioner och utvecklingen av diabetesassocierade autoantikroppar bland diabetesbenägna barn, som följdes från födelsen i USA och i tre europeiska länder (Finland, Sverige och Tyskland).

### **Den första kliniska prövningen av ett coxsackievirusvaccin**

Det pentavalenta coxsackievirusvaccinet utvecklade av Provention Bio har testats i en fas 1-prövning utförd i Finland förra året. De slutgiltiga resultaten av prövningen med 30 vuxna deltagare publicerades i april i år. Studien visade att vaccinet var säkert och att det inducerade en stark antikroppsrespons mot alla de fem serotyper som ingår i vaccinet. I nästa steg ska en fas 1b-2 utföras och den kommer att inkludera både vuxna och barn. Om inga överraskande biverkningar dyker upp, kommer fas 3-studien att bli en omfattande prövning med tusentals spädbarn med genetisk benägenhet för typ 1-diabetes, eftersom spädbarn är den slutgiltiga målgruppen.

### **Framtidsutsikter**

Det finns ett uppenbart behov av effektiv prevention av typ 1-diabetes, eftersom sjukdomen började öka stadigt efter andra världskriget, särskilt i utvecklade länder (25). I dag finns det ingen fungerande metod för primär prevention av typ 1-diabetes. Vi kan inte förvänta oss att det antidiabetogena

coxsackievirusvaccinet ska kunna förhindra alla nya fall av typ 1-diabetes. Preliminära rön talar för att vaccinet kan väntas vara effektivt i 30–50 procent av potentiella fall i barndomen, det vill säga hos de barn som utan fungerande vaccin skulle utveckla en primär insulindriven sjukdomsprocess (26). När cirka 500 barn under 15 år diagnosticeras årligen med typ 1-diabetes i Finland, kunde vaccinet förhindra att 150–250 barn insjuknar varje år, vilket skulle vara ett enormt framsteg dels med avseende på livskvaliteten för de barn och familjer som skulle drabbas utan ett vaccin och dels med avseende på de hälsorelaterade och sociala kostnaderna.

Ett coxsackievirusvaccin skulle också förhindra andra infektioner som förorsakas av coxsackie B-virus, bland annat allvarliga neonatala infektioner, aseptisk meningit, encefalit och myokardit. Vi har nyligen rapporterat ett samband mellan enterovirusinfektioner, som inkluderar coxsackie B-infektioner och akut mellanöroninfektion (27).

Det är inte helt lätt att förutspå hur snabbt de fortsatta kliniska prövningarna av det pentavalenta coxsackievirusvaccinet kan komma i gång. I följande steg planeras en fas 1b-2-studie med en större grupp deltagare med sjunkande ålder. Prövningen rekryterar sannolikt tonåringar i det första skedet för att stegvis gå ner i ålder till spädbarn, om inga icke-önskade biverkningar dyker upp. I bästa fall kan studien starta i slutet av detta år, och resultaten kan bli tillgängliga före slutet av nästa år. I nästa fas krävs en omfattande klinisk prövning med tusentals spädbarn, som bär på genetisk benägenhet för typ 1-diabetes. Studien kommer sannolikt att genomföras som en internationell multicenterstudie. En kritisk fråga är vilken resultatmåttet kommer att vara i en sådan studie. Om ett barn har två eller flera diabetesassocierade autoantikroppar av fyra möjliga, är barnets risk att insjukna i typ 1-diabetes ungefär 44 procent under de följande fem åren och 70 procent under de följande tio åren (28). Frågan är då om läkemedelsmyndigheterna förhåller sig positiva till det alternativet att det är tillräckligt att vaccinet minskar frekvensen av positivitet för multipla ( $\geq 2$ ) autoantikroppar med till exempel 50 procent, eller om myndigheterna kräver att vaccinet ska minska frekvensen av klinisk diabetes med 50 procent i den aktiva interventionsgruppen. I det första fallet skulle den kliniska prövningen kunna utföras optimalt på fyra år, medan det andra alternativet skulle leda till en 7–8-årig studie. Den här

visionen talar för att det även i bästa fall kommer att dröja 5–6 år, innan vaccinet kan tas i allmänt bruk.

Om vaccinet visar sig kunna förebygga en del av nya fall av typ 1-diabetes, är den kvarstående frågan, om vaccinet kan kvalificera sig för att inkluderas i nationella vaccinationsprogram. En möjlig utgång är att det i länder med hög diabetesincidens, till exempel de nordiska länderna, vore kostnadseffektivt att vaccinera alla spädbarn, medan det i länder med lägre diabetesincidens kunde vara mer kostnadseffektivt med selektiv vaccinering av spädbarn med ökad ärftlig benägenhet för typ 1-diabetes.

**Mikael Knip**

[mikael.knip@helsinki.fi](mailto:mikael.knip@helsinki.fi)

**Heikki Hyöty**

[heikki.hyoty@tuni.fi](mailto:heikki.hyoty@tuni.fi)

*Bindningar: Mikael Knip och Heikki Hyöty är medlemmar i Vactech Oy:s styrelse och små minoritetsägare (< 5 %) i samma bolag. Vactech Oy är ett litet bioteknikföretag, som utvecklar vaccin mot sjukdomar förorsakade av picornavirus.*

## Referenser

1. Knip M. Type 1 diabetes in Finland: past, present and future. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:259–60.
2. Ilonen J, Kiviniemi M, Lempainen J, et al. Genetic susceptibility to type 1 diabetes in childhood - estimation of HLA class II associated disease risk and class II effect in various phases of diabetes-associated autoimmunity. *Pediatr Diabetes* 2016;17(Suppl S22):8–16.
3. Robertson CC, Inshaw JR, Onengut-Gumuscu S, et al. Fine-mapping, trans-ancestral and genomic analyses identify causal variants, cells, genes and drug targets for type 1 diabetes. *Nat Genet* 2021; 53:962–71.
4. Knip M, Simell O. Environmental triggers of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;7: a007690.
5. Battaglia M, Ahmed S, Anderson M, et al. Introducing endotypes in type 1 diabetes to address the challenge of disease heterogeneity and move towards precision medicine appret alches. *Diabetes Care* 2020;43:5–12.
6. Parviainen A, Härkönen, T, Ilonen J, But A, Knip M, and the Finnish Pediatric Diabetes Register. Heterogeneity of type 1 diabetes at diagnosis supports existence of age-related endotypes. *Diabetes Care* 2022;45:871–9.
7. Ilonen J, Hammaï A, Laine A-P, et al. Patterns of autet antibody appearance and genetic associations reveal heterogeneous pathways of B-cell destruction. *Diabetes* 2013;62:3636–40.
8. Pöllänen PM, Ryhänen SJ, Toppari J, et al. Dynamics of islet autet antibodies during follow-up from birth up to 15 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:e4638–e4651.
9. Knip M, Korhonen S, Kulmala P, et al. Prediction of type 1 diabetes in the general population. *Diabetes Care* 2010;33:1206–12.
10. Harjutsalo V, Sund R, Knip M, Groop PH. Incidence of type 1 diabetes in Finland. *JAMA* 2013;310: 427–28.
11. Gamble DR, Taylor KW. Seasonal incidence of diabetes mellitus. *Br Med J* 1969;3:631–33.
12. Gamble DR, Kinsley ML, FitzGerald MG, Bolton R, Taylor KW. Viral antibodies in diabetes mellitus. *Br Med J* 1969;3:627–30.
13. Yoon JW, Austin M, Onodera T, Notkins AL Isolation of a virus from the pancreas of a child with diabetic ketet alcidosis. *N Engl J Med* 1979;300:173–79.

- 
14. 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.
  15. Ylipaasto P, Klingel K, Lindberg AM, et al. Enterovirus infection in human pancreatic islet cells, islet tropism in vivo and receptor involvement in cultured islet beta cells. *Diabetologia* 2004;47:225–39.
  16. Krogvold L, Edwin B, Buanes T, et al. Detection of a low-grade enteroviral infection in the islets of Langerhans of living patients newly diagnosed with type 1 diabetes. *Diabetes* 2015;64:1682–87.
  17. Vehik K, Lynch KF, Wong MC, et al. Prospective virome analyses in young children at increased genetic risk for type 1 diabetes. *Nat Med* 2019;25:1865–72.
  18. Hiltunen M, Hyöty H, Knip M, et al. Islet cell antibody seroconversion in children is temporally associated with enterovirus infections. *J Infect Dis* 1997;175:554–60.
  19. Salminen K, Sadeharju K, Lönnrot M, et al. Enterovirus infections are associated with the induction of beta-cell autoimmunity in a prospective birth cohort study. *J Med Virol* 2003;69:91–8.
  20. Oikarinen S, Martiskainen M, Tauriainen S, et al. Enterovirus RNA in blood is linked to the development of type 1 diabetes. *Diabetes* 2011;60:276–9.
  21. Laitinen OH, Honkanen H, Tolonen O, et al. Coxsackievirus B1 induces beta-cell autoimmunity that portends type 1 diabetes. *Diabetes* 2014; 3:446–55.
  22. Ifie E, Russell MA, Dhayal S, et al. Unexpected subcellular distribution of a specific isoform of the coxsackie and adenovirus receptor, CAR-SIV, in human pancreatic beta cells. *Diabetologia*. 2018;61:2344–55.
  23. Larsson PG, Tadeppally L, Laitinen OH, et al. A preclinical study on the efficacy and safety of a new vaccine against Coxsackievirus B1 reveals no risk for accelerated diabetes development. *Diabetologia* 2015;58:346–54.
  24. Stone VM, Hankaniemi MM, Laitinen OH, et al. A hexavalent Coxsackievirus B vaccine is highly immunogenic and has a strong protective capacity in mice and nonhuman primates. *Sci Adv* 2020;6(19):eaaz2433.
  25. Patterson CC, Gyurus E, Rosenbauer J, et al. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989–2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia* 2012;55:2142–7.
  26. Siiofy-Khojine A, Lehtonen J, Nurminen N, et al. Coxsackievirus B infections are associated with the initiation of insulin-driven autoimmunity that progresses to type 1 diabetes. *Diabetologia* 2018;61:1193–1202.
  27. Seppälä E, Oikarinen S, Lehtonen J, et al. Associations of picornavirus infections with acute otitis media in a prospective birth cohort study. *J Infect Dis* 2020;222:324–32.
  28. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013;309:2473–9.

---

## Summary

### ***Can type 1 diabetes be prevented with a vaccine?***

*An association between enteroviruses, which are common single-stranded RNA viruses, and type 1 diabetes was observed for the first time more than 50 years ago. A clear temporal association has been confirmed between a group of enteroviruses, i.e. Coxsackie viruses B (CVB), and the initial seroconversion to positivity for diabetes-associated autoantibodies. Prototype CVB vaccines have been tested successfully in animal studies. The first CVB vaccine for use in man has been developed and a phase 1 study has been carried out recently in Finland showing a strong immune response to each of the CVBs included in the vaccine and a beneficial safety profile. In the best scenario an antidiabetogenic CVB vaccine might be available within the next 5–6 years. Such a vaccine may be able to annually prevent up to half of new cases of childhood type 1 diabetes.*