

Profesör Dr. Erich Frank Konferansı

Pankreas Adacık β -Hücrelerinin Yıkımı Nasıl Durdurulur?

Sumer Belbez Pek, MD



University of Michigan

Nisan 2014

UNION DES SOCIÉTÉS "OSE"

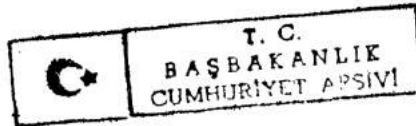
POUR LA PROTECTION DE LA SANTÉ
DES POPULATIONS JUIVES

COMITÉ D'HONNEUR

Prof. A. EINSTEIN, *Président.*
Prof. A. BESREDKA, *Vice-Président - Paris.*
Prof. RADCLIFFE N. SALAMAN, *V.-Président - Londres*

SOCIÉTÉS AFFILIÉES

ALLEMAGNE.
ANGLETERRE.
DANTZIG.
ÉTATS-UNIS.
LETTONIE.
LITHUANIE.
POLOGNE (T. O. Z.)
ROUMANIE.



" א ז ע "

פארבאנד פון די געזעלשאפטן
פארן "דישן געזונטשון

TÉL.:

PARIS (XVII), LE 17 September, 1933
4, Rue Rousset

Sahat vst
Maarif v Kahitme
Yuzuk
9.10.933

Your Excellency,

As Honorary President of the World Union "OSE" I beg to apply to Your Excellency to allow forty professors and doctors from Germany to continue their scientific and medical work in Turkey. The above mentioned cannot practise further in Germany on account of the laws governing there now. The majority of these men possess vast experience, knowledge and scientific merits and could prove very useful when settling in a new country.

Out of a great number of applicants our Union has chosen forty experienced specialists and prominent scholars, and is herewith applying to Your Excellency to permit these men to settle and practise in your country. These scientists are willing to work for a year without any remuneration in any of your institutions, according to the orders of your Government.

In supporting this application, I take the liberty to express my hope, that in granting this request your Government will not only perform an act of high humanity, but will also bring profit to your own country.

I have the honour to be,

Your Excellency's obedient servant,

A. Einstein

(Prof. Albert Einstein)

His Excellency
The President of the Cabinet of Ministers
of the Turkish Republic.

RIS
Adresse Télégraphique: "OSE" 4, RUE ROUSSET

3/10/33
40 a yedek jehaz...

ERICH FRANK (1884 Berlin -1957 Istanbul)

“Heimatlos Professor”

Türkiye’de 1933-1957

İstanbul Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Vakıf Gureba Hastanesi

İç Hastalıkları Uzmanı

Araştırma Konuları Arasında:
Karbonhidrat Metabolizması,
İnsulin’in Etkileri



Tip-1 Diabetes (DM1) Gelişmesinde

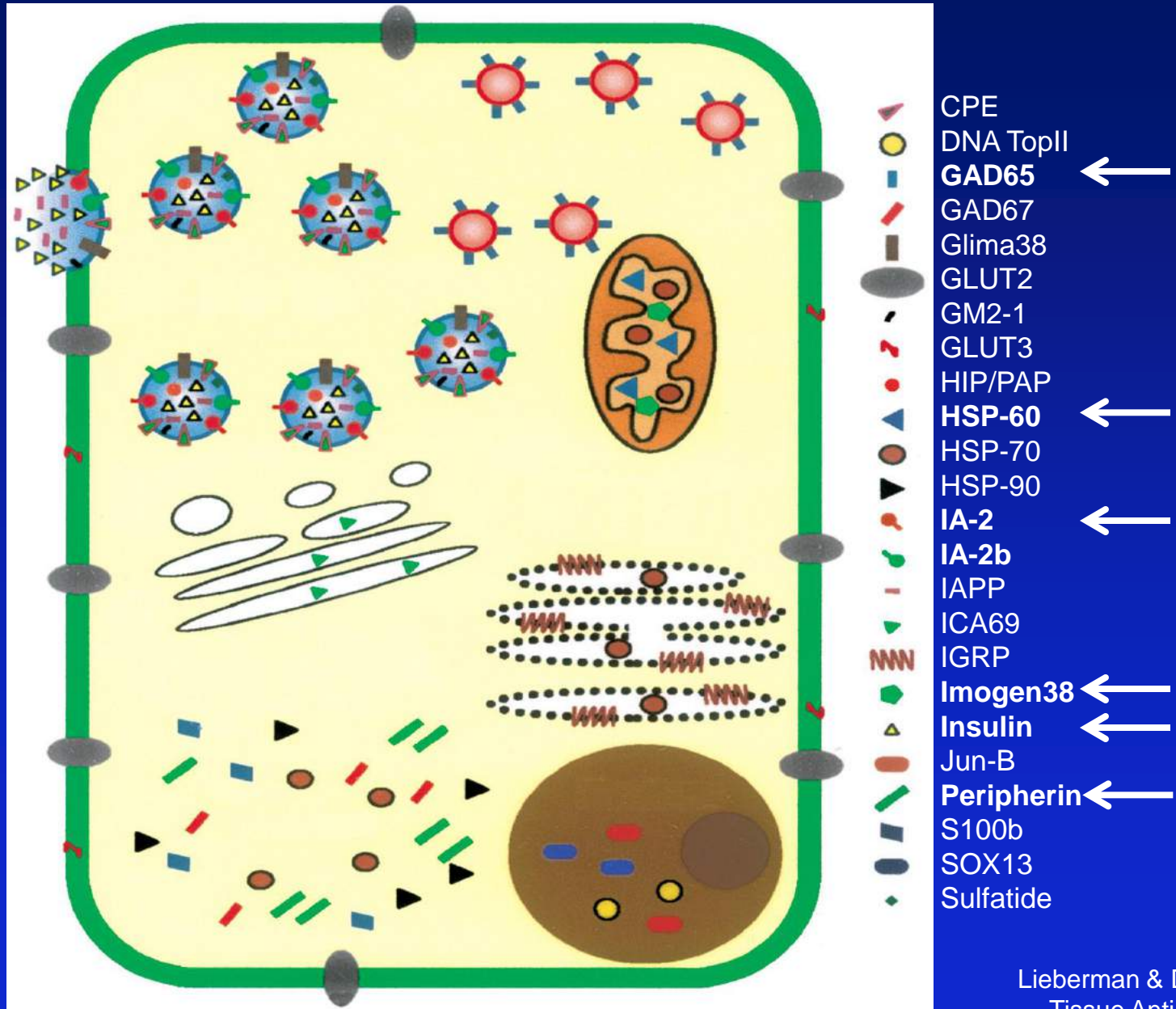
Genetik Etkiler (1/2)

- ❖ “Polygenic”: 40 kadar “single nucleotide polymorphism” (SNP) bulundu
- ❖ En inanılır bağlantı: 6ncı Kromosomda “Major Histocompatibility Complex II” (*MHC-II*) [*IDDM1*] gen tipleri: *MHC-DR3-DQ2*, *MHC-DR3-DQ8*
- ❖ “Antigen sunan hücre” (APC), değişik dokuların hücre duvarına bağlanıp, o hücrelerin yapıp salgıladığı proteinlerin ‘yabancı’ sayılmamasını sağlamakta; “MHC-II protein” APC’nin bir parçası
- ❖ MHC-II protein genetik hatalı ise, APC, bağlandığı dokunun proteinlerini immun hücrelerden (T-lymphocytes) koruyamamakta

Tip-1 Diabetes (DM1) Gelişmesinde Genetik Etkiler *(2/2)*

- ❖ DM1 başlangıcında, β -hücrelerinin duvarına bağlanan, genetik hatalı MHC-II proteini taşıyan APC hücresi (“macrophage”, “dendritic cell”), hücrenin yapıp salgıladığı proteinleri koruyacağına, onları “autoantigen” olarak diğer immun hücrelere (T-lymphocyte) sunmakta
- ❖ İki tip T-lymphocyte hücresi (‘CD4+ T-Helper’ ve ‘CD8+ T-Cytotoxic’), “autoantigen”lere karşı antikor (autoantibody) geliştirmekte
- ❖ Antikorlar, β -hücrelerini “apoptosis”e sürüklemekte

Adacık β -Hücreleri Autoantigen'lerinin Yerleri



Tip 1 Diabetes'in Gelişme Mekanizmaları Konusunda En Önemli Bilgi Kaynağı: “Nonobese Diabetic Mouse” (NOD Fare)

- ❖ Dişi farenin %70'i, erkek farenin %25inde, doğumdan 12-30 hafta sonra diabetes gelişmekte
- ❖ Bu gelişmede, insanda olduğu gibi 'Major Histocompatibility Complex'in (MHC-II) katkısı önemli
- ❖ β -hücreleri antikoru, insanda ve NOD farede aynı

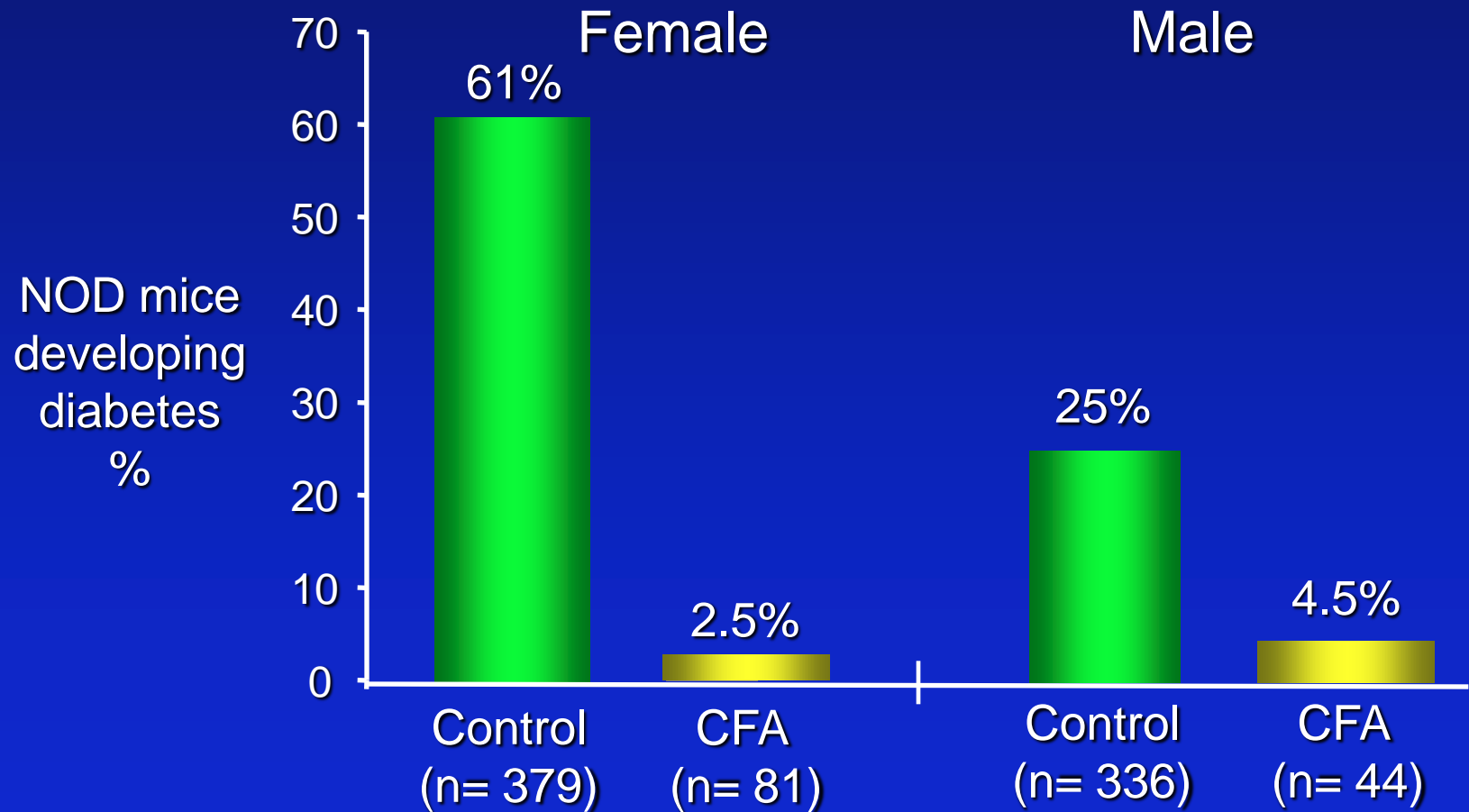
1987-1991 Süresinde NOD Farede Kendi Araştırmamız

- ❖ β -Hücrelerinin immun sistem tarafından yok edilmesindeki kademeler nelerdir?
- ❖ Daha diabetes gelişmemiş NOD farelere (doğumdan 4-6 hafta sonra):
 - “*Complete Freund’s Adjuvant*” (CFA = Heat-Killed *Bovine Mycobacterium butyricum*) vererek immun sistemi uyarmak, ve adacık hücrelerinde gelişen değişiklikleri kademe kademe izlemek
 - Kontrol farelere yalnız fisiyolojik su (Hanks’ Buffer) vermek

NOD Fare Araştırmamızda Beklediđimizin Tersine Gelişme:

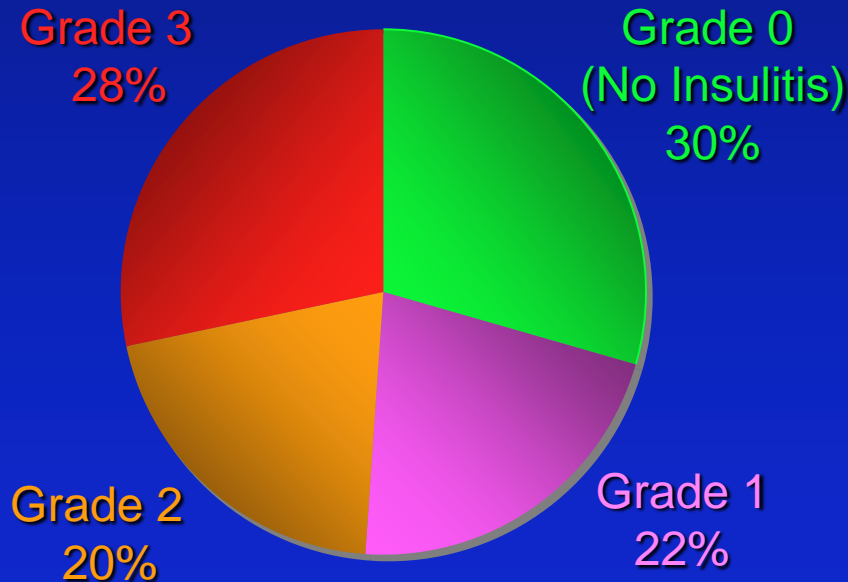
- ❖ *Complete Freund's Adjuvant (CFA)*, immun sistemi uyararak diabetes'i geliřtireceđine,
- ❖ Diabetes'in gelişmesini engelledi!

NOD Farede, Intraperitoneal *Complete Freund's Adjuvant* (CFA), Diabetesin Gelişmesini Önlemekte

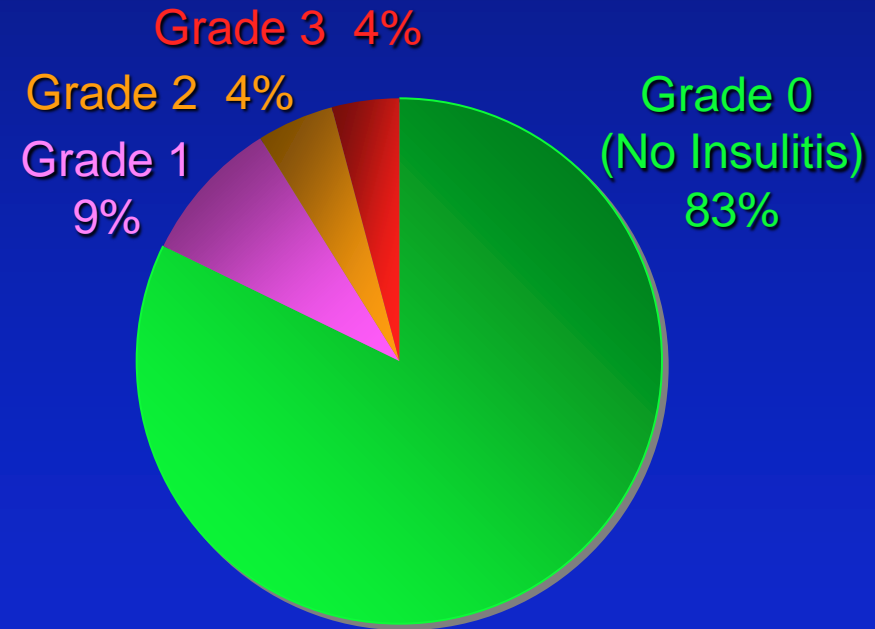


NOD Farede, Intraperitoneal CFA, Diabetes Öncesi Sürede Insulitis'i Engeller

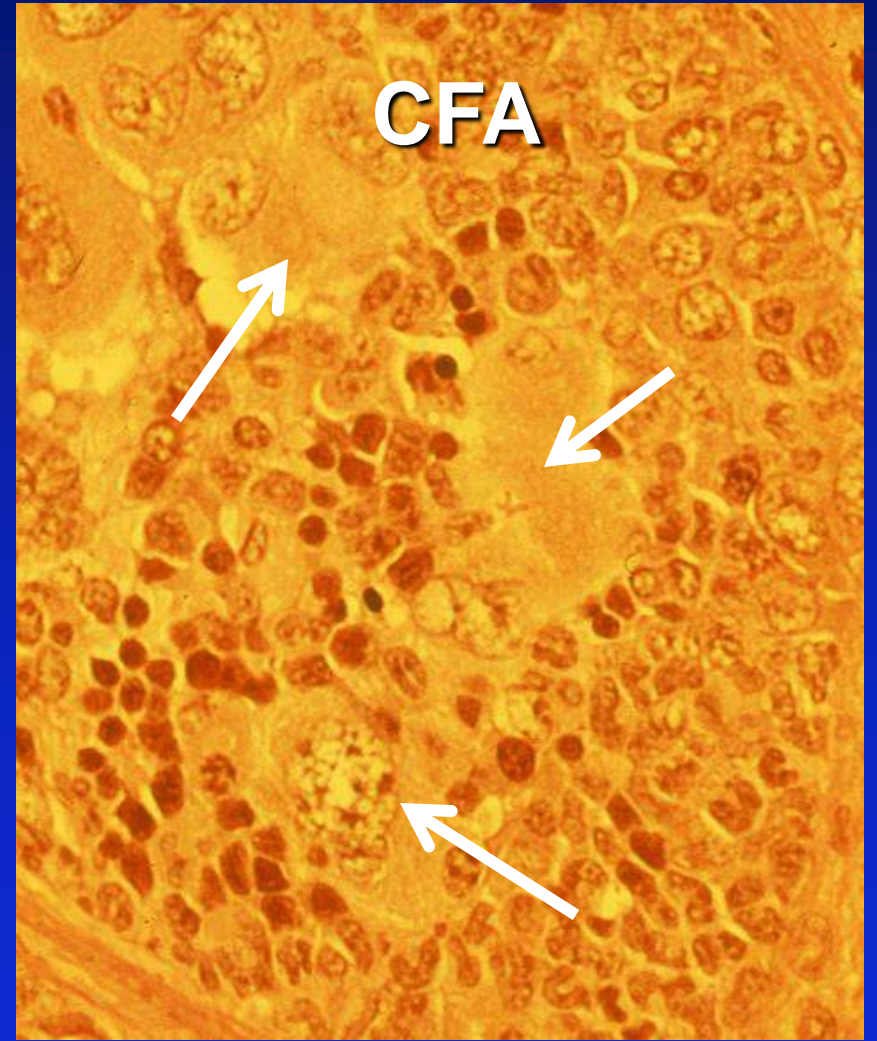
Buffer Control Islets (n=166)



CFA Islets (n=144)



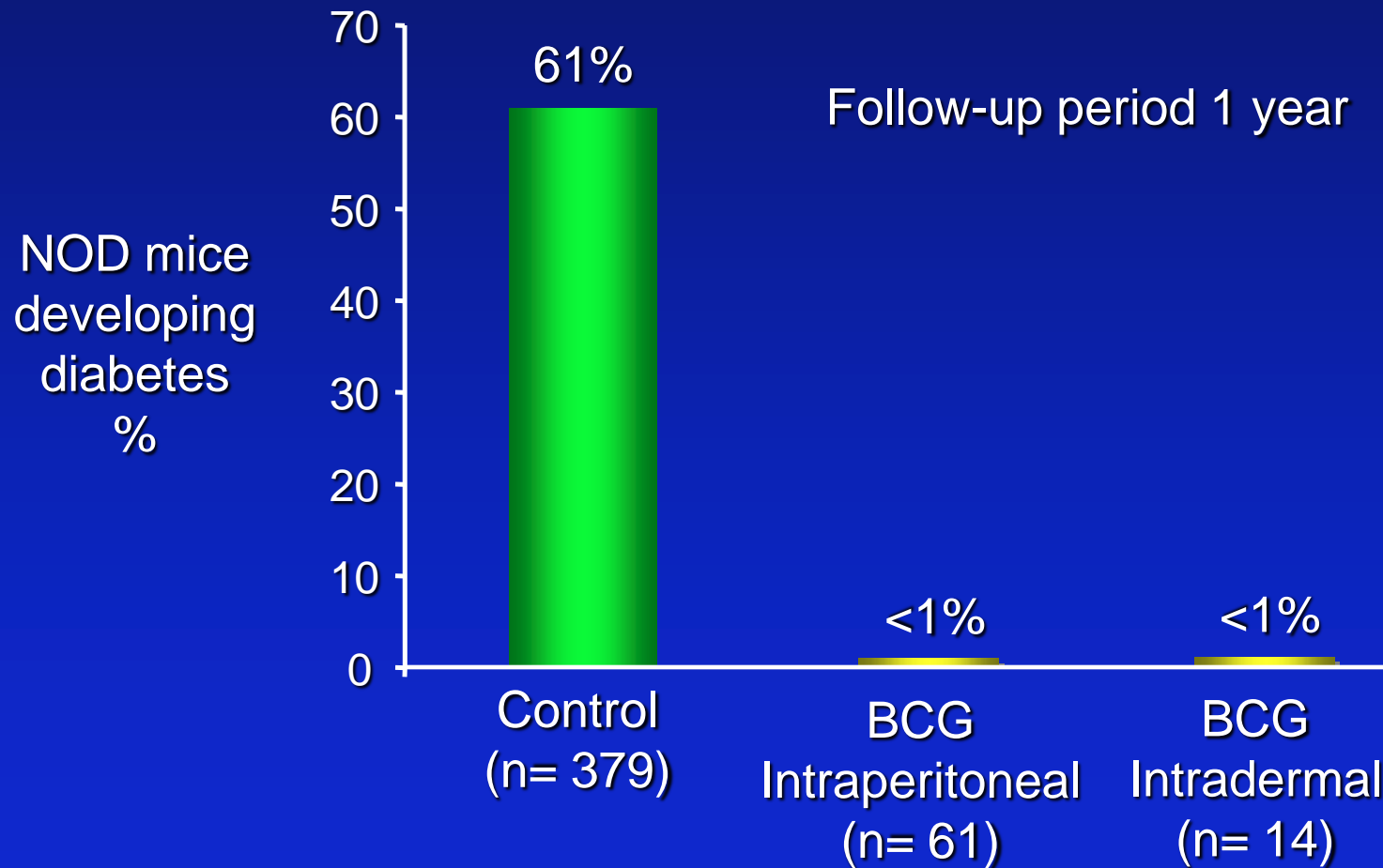
NOD Fare Dalak Hücreleri: CFA (Sağda) Macrophage'lar Adacıktan Dalağa Geçer



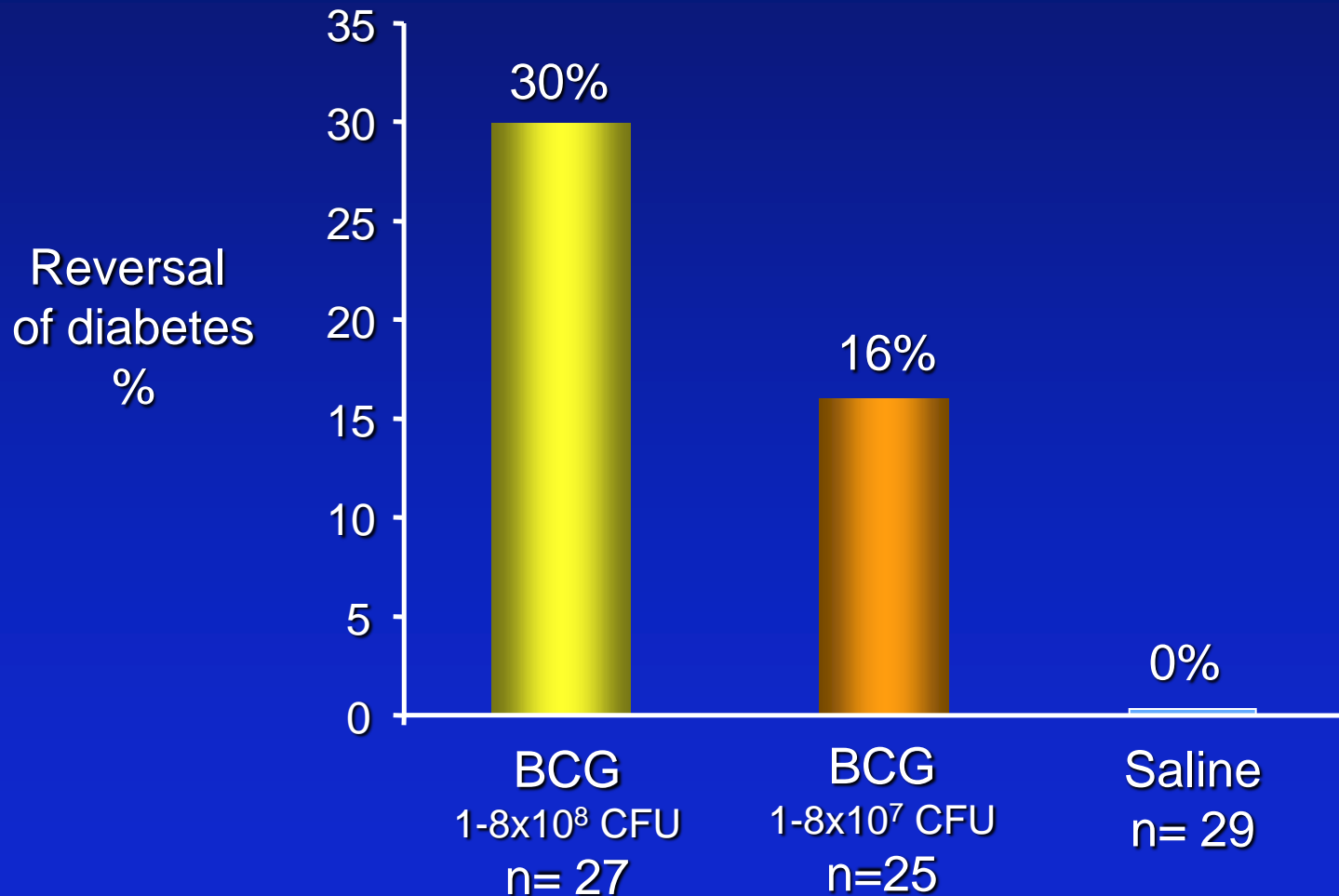
Complete Freund's Adjuvant'ın (CFA) Etkin Maddesi, ve İnsana Verilebilen Benzer Etkin Madde

- ❖ CFA: Heat-Killed
Bovine Mycobacterium butyricum
- ❖ Benzer etkin madde: BCG aşısı:
Attenuated, live strain *Mycobacterium bovis*
- ❖ İnsan, BCG ile aşılanaabileceğine göre,
NOD farede BCG etkisini araştırdık...

Diabetes Öncesi Sürede Verilen *Bacillus Calmette Guerin* (BCG), Dişi NOD Farede Diabetesin Gelişmesini Önler



BCG, Dişı NOD Fareye Diabetesin 2nci Gününde Verildiğinde, Normoglisemi Gelişme Oranı Düşük



1991-1995: NOD Fare'den İnsan'a Geçiş

- ❖ Michigan Üniversitesinde, iki komşu hastane ile birlikte klinik çalışma
- ❖ Tip 1 diabetes'in tanımından sonra geçen 3 hafta içerisinde, 93 DM1 hasta katıldı
- ❖ Hepsi *Tuberculin negativ*
- ❖ 46 hastaya standard Organon BCG aşısı
- ❖ 47 hastaya fiziolojik saline (aşı gibi verildi)
- ❖ Bu başlangıç çalışma tamamlanamadı

İnsanda Intradermal BCG, Tip-1 Diabetesin Tanımından Sonraki 3 Hafta İçinde Verildiğinde Etkisiz Kalır

Intradermal BCG (n=46)

Complete reversal: 0%

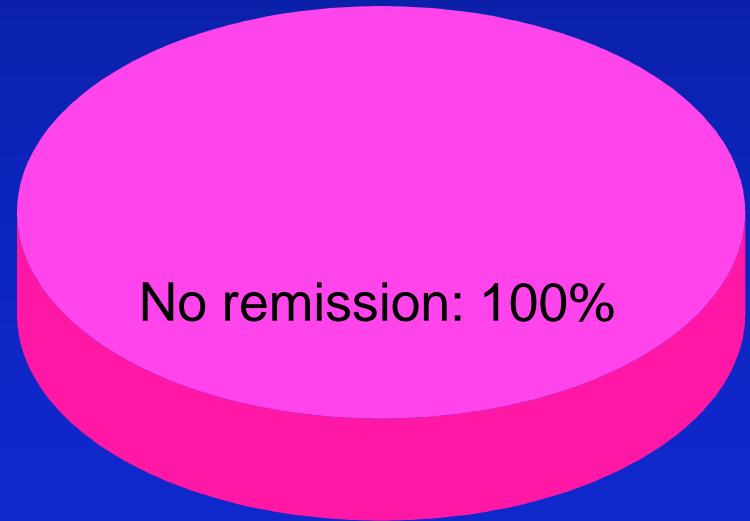
Remission <1 year: 13%



Intradermal Saline (n=47)
(Control)

Kalır

No remission: 100%



Sonradan Öğrendik ki...

- ❖ CFA ve BCG'nin amino asid zincirleri, ve
- ❖ β -Hücreleri autoantigeni Glutamic Acid Decarboxylase (GAD65)'in amino asid zinciri birbirlerine çok benzemekte
- ❖ Üç proteinin eş 20 amino asidini Michigan'da geliştirdik, fakat kullanamadık



Yakın GemiŖte BaŖka AraŖtırmacıların alıŖmaları

(Tamamlanan alıŖmaların sonuları
olumlu değil; bazı alıŖmalar
süregelmekte)

Tamamlanmış Klinik Çalışmalar: DM1 Hastaların Adacık Antikorlu Akrabalarında Diabetesi Engellemek

- ❖ Adacık antikorları sayısına göre:
- ❖ DM1 riski 'orta derecede' olanlara: Kapsül içinde "Oral İnsulin" sürekli verildi:
Diabetes gelişme oranı değişmedi
- ❖ DM1 riski 'yüksek derecede' olanlara: Düşük dozda insulin injeksionu sürekli verildi:
Diabetes gelişme oranı değişmedi

“Yeni Gelişmiş” DM1’li İnsanlarda Diabetesi “Geriletmek”:

Ölçü: C-Peptid Düzeyinin Yükselmesi (1/2)

- ❖ Vitamin D supplementation
- ❖ Omega-3 fatty acid supplementation
- ❖ Probiotic supplementation
- ❖ Gastrointestinal *Helminth* infection
- ❖ Insulin B-Chain fragment
- ❖ Glutamic acid decarboxylase fragment
- ❖ Human Heat-shock protein 60 (hsp60) fragment (*DiaPep277*)

“Yeni Gelişmiş” DM1’li İnsanlarda Diabetesi “Geriletmek”:

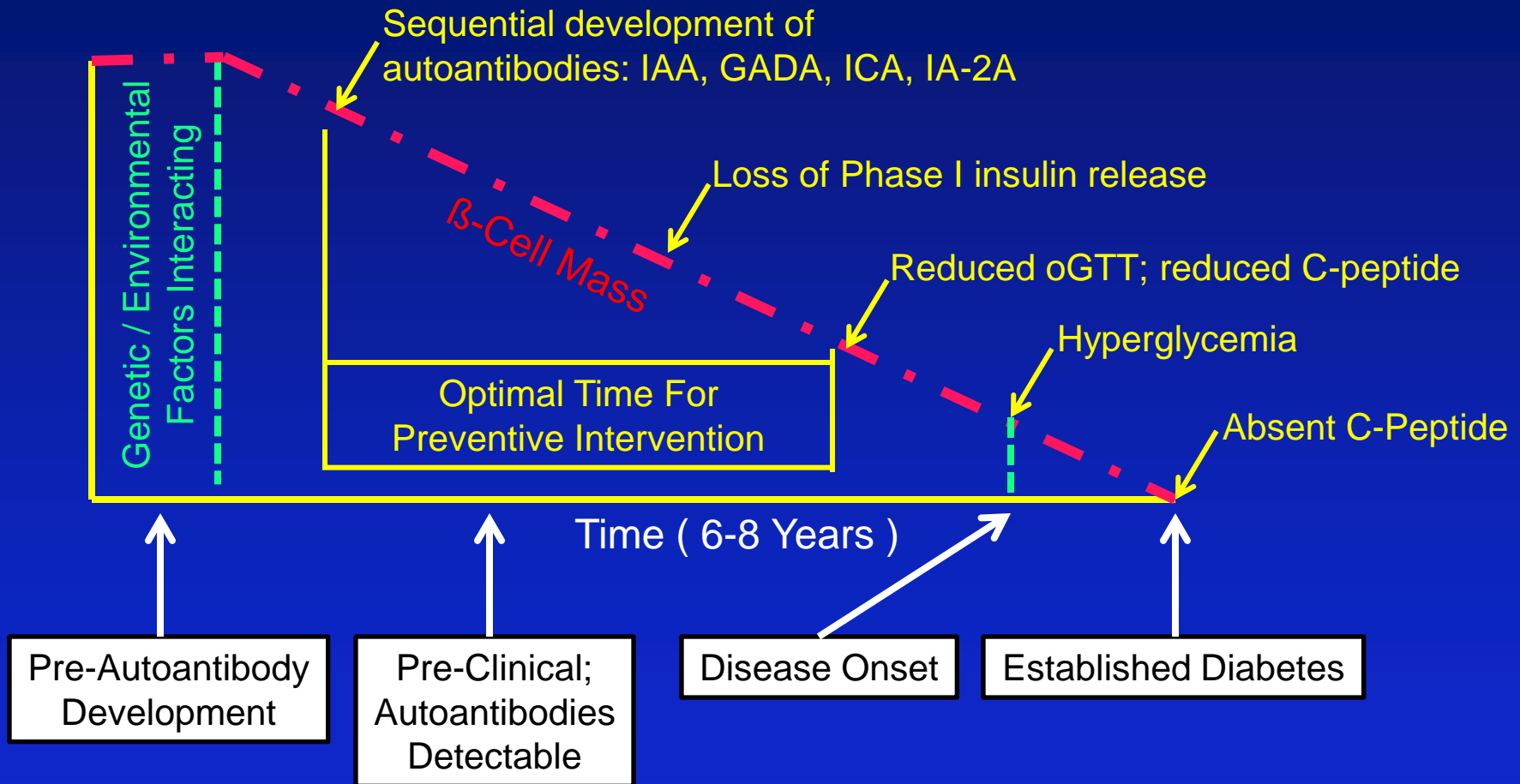
Ölçü: C-Peptid Düzeyinin Yükselmesi (2/2)

- ❖ Interleukin-1 antagonist (*Anakinra/Kineret*)
- ❖ Tumor Necrosis Factor-alfa ($TNF\alpha$) antagonist
- ❖ Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4 (CTLA-4_{Ig}) (*Abatacept*)
- ❖ Enhancement of Regulatory T-Cell (T_{reg}) function, using stem cells

DM1 Problemini Çözmek veya Azaltmak İçin Araştırma Yönü Ne Olmalı?

- ❖ Kesinlikle, β -hücrelerinin çoğunluğu veya hepsi yok olduktan sonra değil!
- ❖ DCCT ve EPIC klinik çalışmaları önemli; fakat amaçları, problemi engellemek değil; elden geldiği kadar gelişmiş diabetesliyi daha sağlıklı yaşatmak
- ❖ Gereken asıl amaç, yeteri kadar β -hücreleri varken, hücrelerin yok edilmesini durdurmak, ve yeni hücre yapımını sağlamak

İnsanda, Autoimmün Tip-1 Diabetes Gelişmesinin Engellenebileceği Süre



Tip-1 Diabetes Gelişmeden Önce veya Geliştikten Sonra, Kanda Kolaylıkla Ölçülebilen Adacık Antikorları

- ❖ Glutamic acid decarboxylase Autoantibody (GADA; GAD65)
- ❖ Tyrosine Phosphatase-Related Islet-Cell Autoantibody (ICA; ICA-512)
- ❖ Insulinoma-Associated Autoantibody (IA-2)
- ❖ Zinc Transporter-Associated Autoantibody (ZnT8)
- ❖ Insulin Autoantibody (IAA)

“Mayo Clinic” Statistilerine Göre Adacık Antikorları Ölçüm Metodlarında Duyarlık

- ❖ Glutamic acid decarboxylase (GAD65): 91%
- ❖ Tyrosine phosphatase-related (ICA): 74%
- ❖ Insulin antibody (IAA): 49%
- ❖ Üçü bir arada: 98%
- ❖ DM1 hastaların 1inci derece akrabalarında, 5 yıl içinde diabetes gelişme oranı:
 - Tek antikor + 17%
 - İki antikor ++ 39%
 - Üç antikor +++ 70%

Hipotes: Autoimmün Sorunun Gelişmesini, Dalak Yolu ile Engellemek

- ❖ Autoantigen'e çok benzer bir madde ("dolandırıcı"), DM1'e yatkın kişiye verilir.
- ❖ İmmün sistem organı ***dalak***, "dolandırıcı"yı yakalar.
- ❖ Autoantigen salgılayan hücreye bağlanmış 'Antigen-Sunan Hücre' [APC] (Dendritic Cells, Macrophages), dalakta yerleşmiş "dolandırıcı"ya yönelir, ve β -hücreleri serbest kalır.
- ❖ APC hücrelerine alımlı immün hücreler (helper & cytotoxic T-Lymphocytes) dalağa yönelir.
- ❖ Adacıkta, inflammasiyon yatışır; β -hücreleri yaşar.

Ne Yapabiliriz? 1/2

- ❖ Tip-1 diabetes belirlendiğinde, hastada en az üç β -hücre si antikoru nu ölçelim. Antikor(lar) bulunursa:
- ❖ Sağlıklı kardeşlerinde ve çocuklarında da aynı antik orları ölçelim. Antikor bulunan akrabaların yaşam şartlarını, besinlerini öğrenelim; 'kataloglayalım'.
- ❖ Eldeki araştırma bilgilerine dayanarak, gereken yaşam ve/veya besin değişikliklerini etkileyelim.

Ne Yapabiliriz? 2/2

- ❖ Birkaç Diabetes Merkezleri bir araya gelip, birlikte araştırma protokolu hazırlayalım; destek fonu sağlayalım.
- ❖ Bölgeleri, yaşam ve besin dengelerine göre gruplaştıralım.
- ❖ DM1'in gelişip gelişmeyeceğini, en az 8 yıl takip edelim; bölge oranlarını karşılaştıralım.
- ❖ Eğer canınız çekerse, Tuberculin negatif olanların yarısını diabetes gelişmeden önce BCG aşılayalım!



Phaselis (Antalya)