

“T1D” Otoimmün Diyabetin İmmunoterapisi Yönünde Gelişmeler

Sumer Belbez Pek, MD



University of Michigan

Nisan 2018

Yıllar Önce Michigan Üniversitesinde,
Otoimmün Diyabetin Engellenmesi

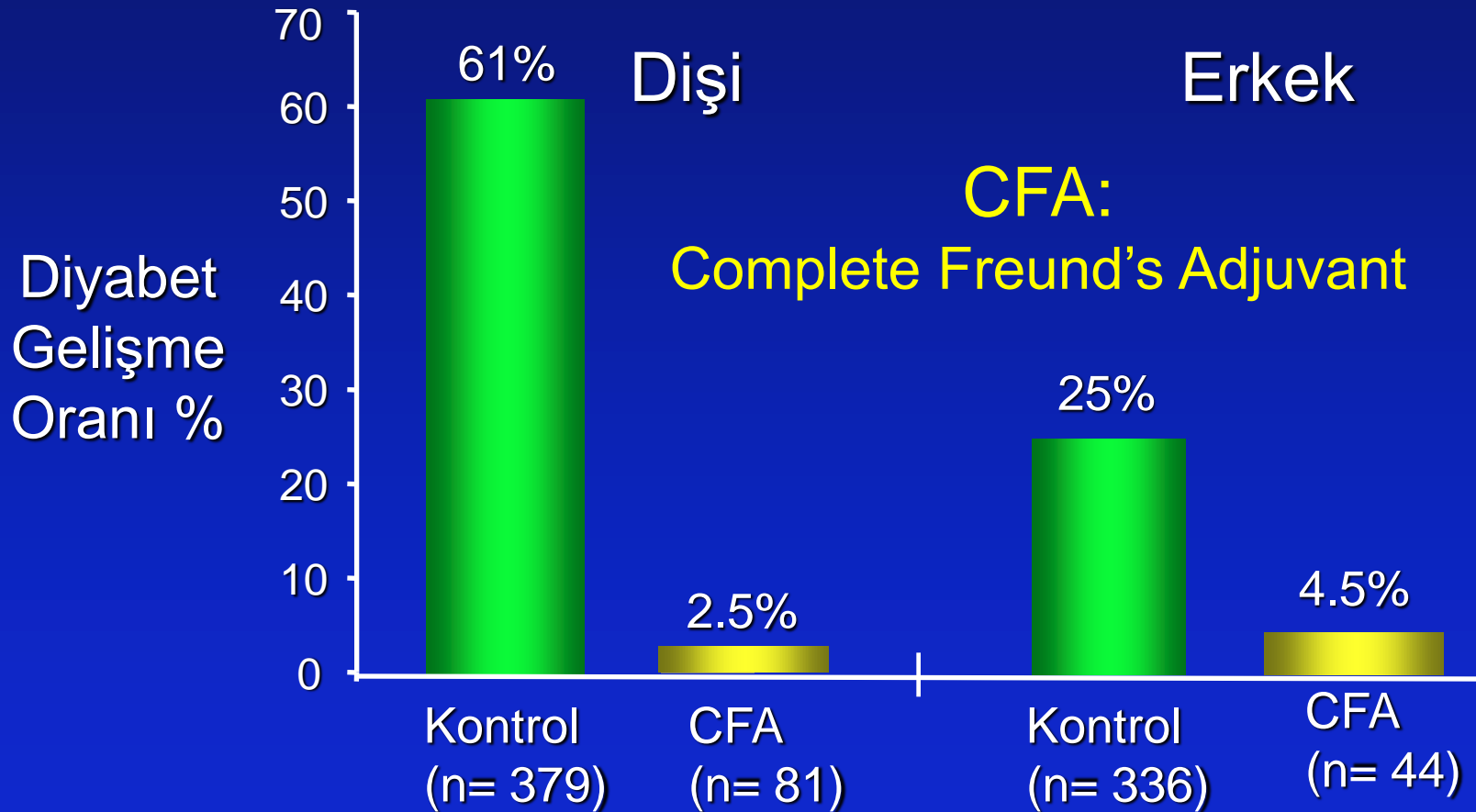
Deneylerimizde
“NOD Fare”yi Kullandık

(1980-1995)

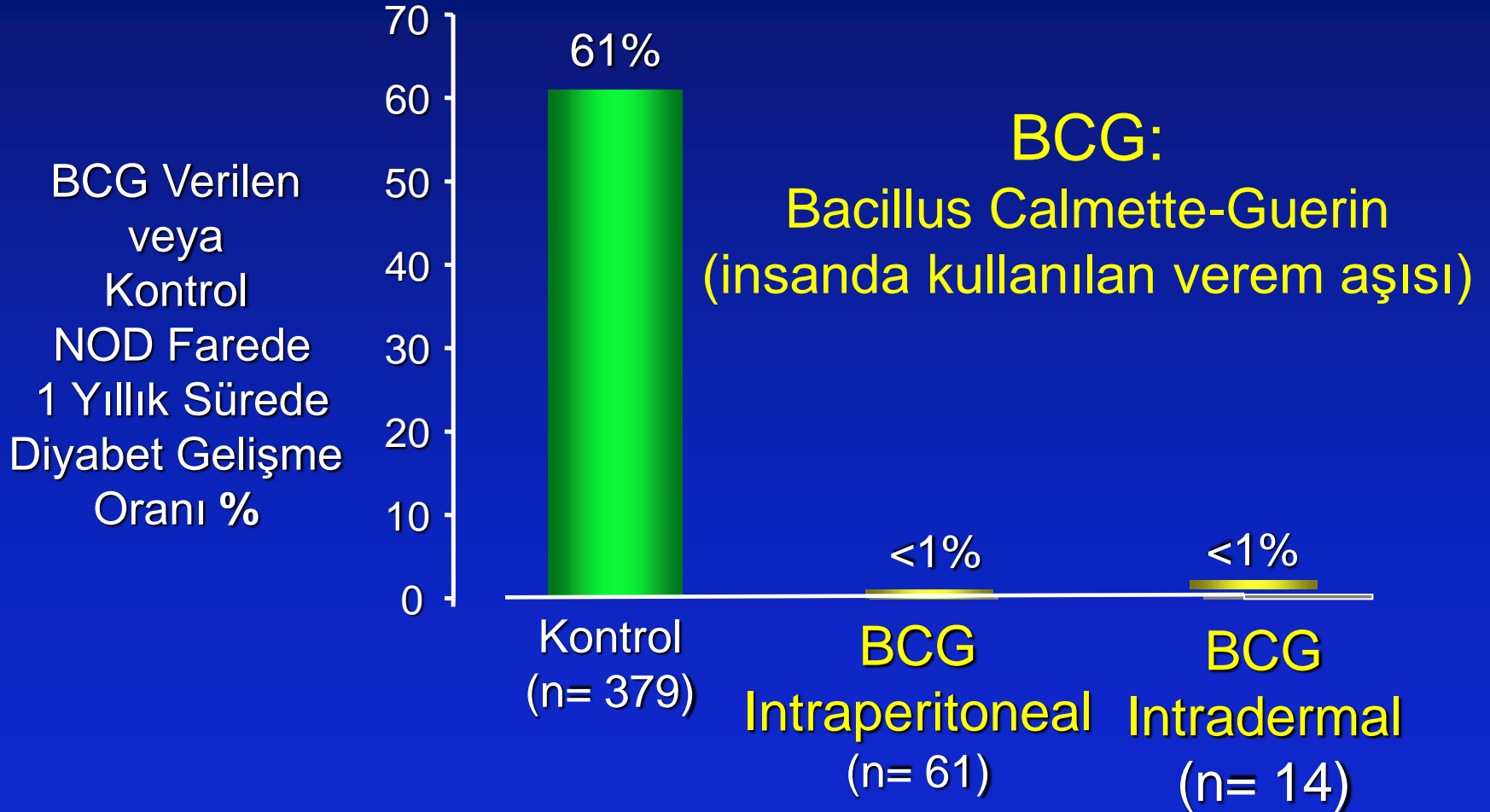
Genetik Tip-1 Diyabetin Modeli “NOD (Non-Obese Diabetic) Fare”

- ❖ Birkaç genin bozukluğu, immun sistemin dengesizliğine yol açtı:
- ❖ Diyabet oranı Dişide %70, Erkekde %25
- ❖ İnsulitis doğuşdan 4 hafta, hiperglisemi 12-30 hafta sonra gelişebilir
- ❖ Ketosis eğilimli
- ❖ Obesite yok

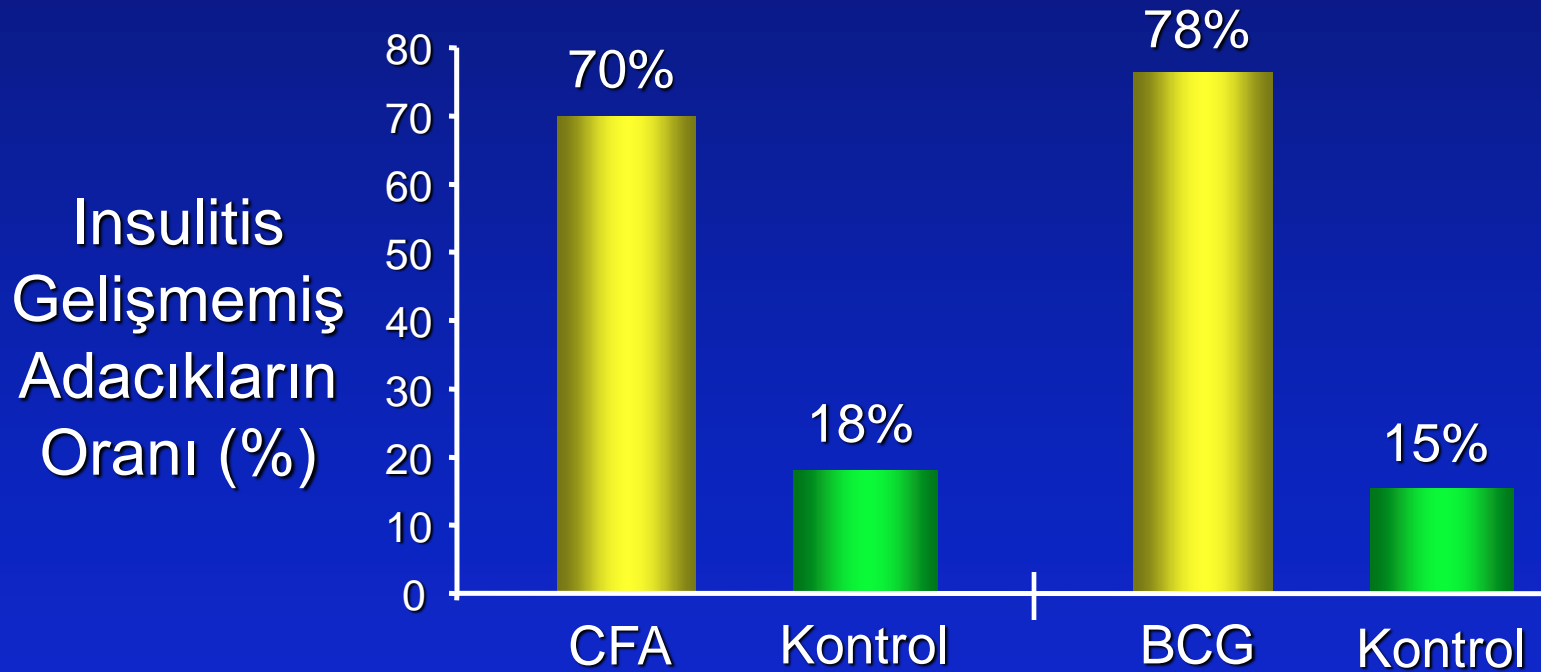
NOD Farelere, Doğuştan 8-10 Hafta Sonra “CFA Tam Freund Yardımcı Madde”yi Intrapéritoneal Verdik (CFA: İnaktif parafin yağı katılmış, yaşamayan “*Mycobacterium Tuberculosis*”)



Doğuştan 5-8 Hafta Sonra, İntraperitoneal veya İntradermal BCG Verilen Sağlıklı Dişi NOD Farelerde, 1 Yıllık Sürede Diyabet Gelişmedi



Özet: Diyabet Öncesi NOD Fareye Verilen *CFA* veya *Bacillus Calmette Guerin (BCG)* İnsulitis'i Engeller



BCG Aşısı, Farede Olduğu Gibi İnsanda da İnsulitis'i Geriye Çevirebilir mi?

- ❖ 1950'lerde BCG aşısını geniş çapta kullanan bazı Avrupa ülkelerinde T1D oranı oldukça düşüktü.
- ❖ Biz 1993'de, T1D yeni gelişmiş ve Tuberkulin negatif 50 hastamızı “*BCG-Tice*” ile intradermal aşıladık. Yalnız 1 hasta, insulini kesip, bir buçuk yıl normoglisemik kalabildi.
- ❖ Proje tamamlanamadı.

İmmunite'nin Çeşitleri

❖ Doğuştan (*Innate*) İmmunite

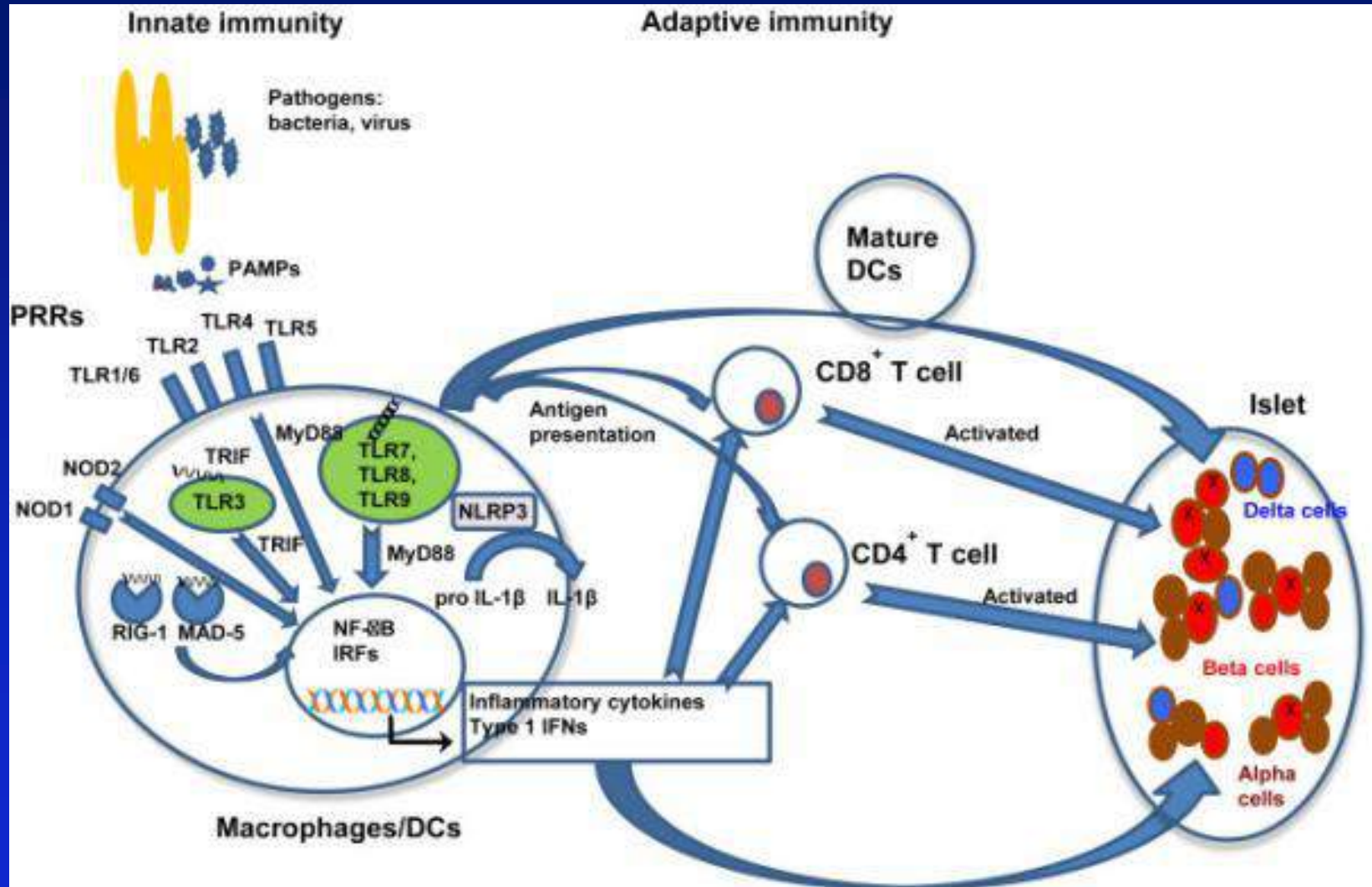
- Bedene giren mikroplardan veya yabancı maddelerden korunmak için, genetik yönden önceden hazırlıklı T-limfosit reseptörlerinin (TLR: Toll-Like Receptors) uyarılması

❖ Bağdaşır (*Adaptive*) İmmunite

- Beklenmedik yabancı maddelerin uyarması ile, CD4 (yardımcı) ve CD8 (bastırıcı) T-limfositler, timus glandesinin “thymocyte” hücrelerinden gelişmekte

Dokunulmazlık (İmmunite)

“Doğuştan = Innate” “Bağdaşır = Adaptive”



T1D'de Otoimmunitenin Gelişmesi

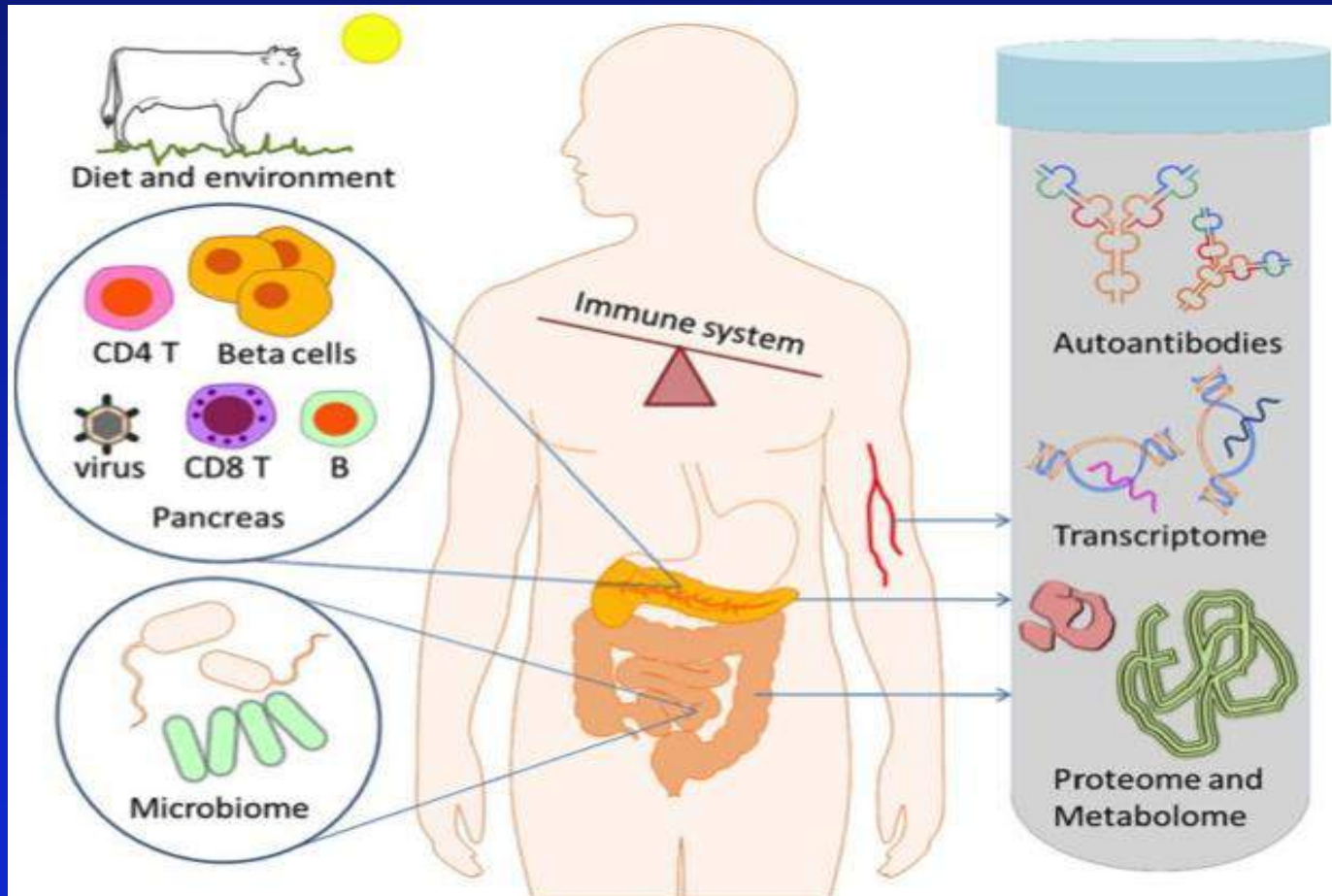
❖ Otoimmunitite

- İmmun T-hücreler ters yolda uyarılırlar, ve bedenin kendi hücrelerine saldırırlar

❖ Otoimmun Diyabet

- Genetik veya virutik gelişmeler, T-limfosit hücrelerini, pankreas adacıklarına ve/veya insulin salgılayan β -hücrelerine yönetir
- Adacıklarda insulitis kademe/kademe gelişir; β -hücreleri adım adım parçalanır
- Hiperglisemi/diyabetik asidos oluşur

Anneden Aktarılmış Olan Genlere Ek, T1D'in Gelişmesine Yol Açan Faktörler



Otoimmün Diyabet’de “Adaptif İmmün” Sistemin Hedeflediği Başlıca Otoantigenler

- ❖ Preproinsulin
- ❖ Glutamic Acid Decarboxylase (GAD65 & GAD67)
- ❖ Insulinoma antigen-2 (IA-2, ICA512, PTPRN)
- ❖ IA2b (Phogrin, PTPRN2)
- ❖ Islet-cell antigen-69 (ICA69)
- ❖ Zinc transporter-8 (ZnT8)
- ❖ Chromogranin A
- ❖ 38kDa granule antigen
- ❖ Peripherin
- ❖ Islet amyloid polypeptide

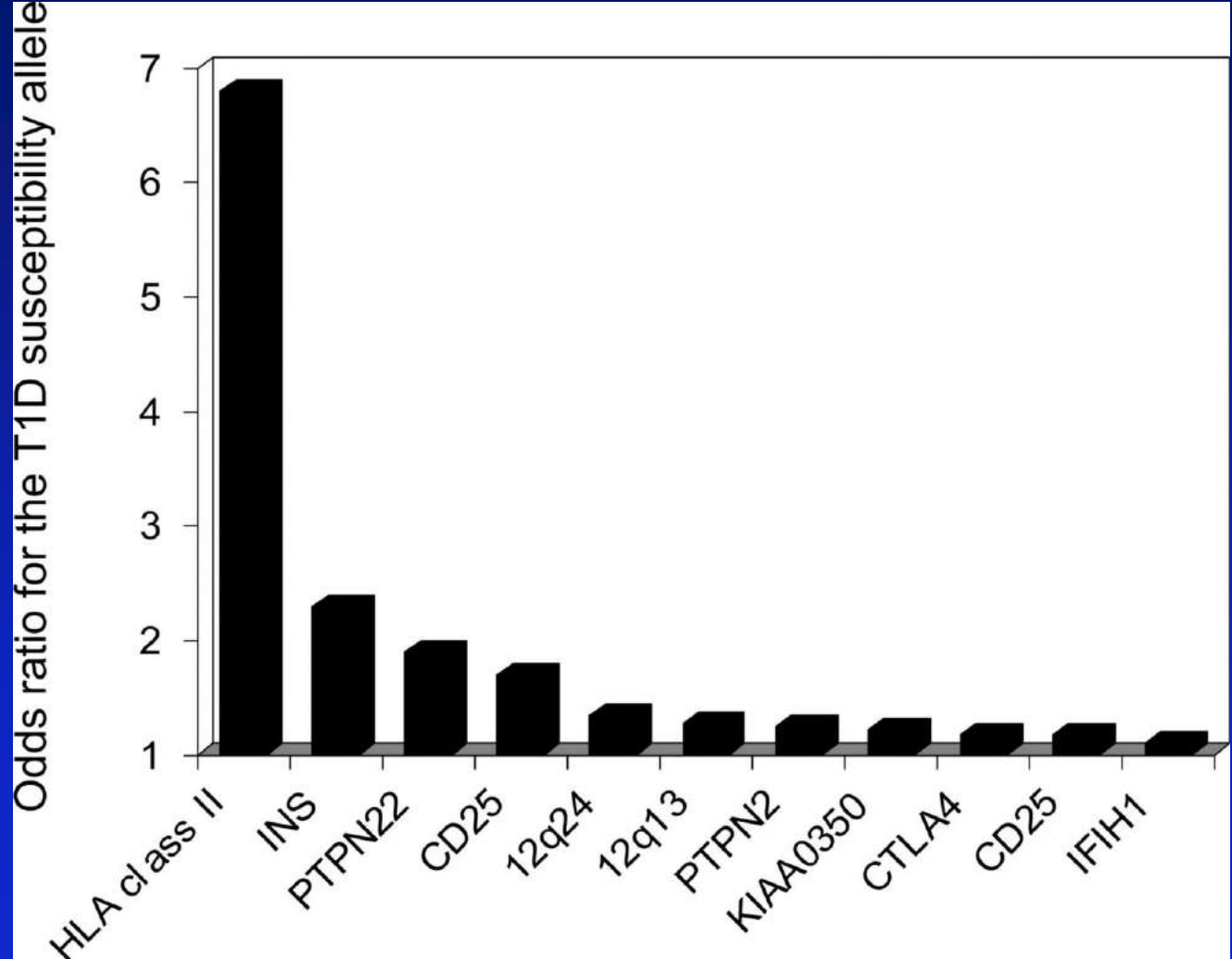
İnsanlarda Tip-1 Otoimmün Diyabetin “Genetik Gelişme” Kademeleri

- ❖ **Kademe 1:** Tip-1 diyabet gelişecek kimse, ana/babadan aktarılan, ileride T1D'ye yol açacak gen değişiklikleri ile, ve yeterli β -hücreleri ile doğar.
- ❖ **Kademe 2:** Doğuştan sonra, adacık otoimmunitmesini geliştirecek genlerin DNA'larında “methylation” sonucu, β -hücreleri azalmaya başlar.
- ❖ **Kademe 3:** DNA bozukluklarının artması ile β -hücreleri azalmaya devam eder; “diyabet öncesi” gelişir.
- ❖ **Kademe 4:** T1D geliştiğinde, diyabet komplikasyonlarının sorunlusu yeni gen DNA uyarmaları başlar.

İnsanda Otoimmün Diyabetin Gelişmesine Yol Açan Genlerin Öncelik Oranları

%50'den fazla rastlanan gen:
HLA Class II
(Human Leukocyte Antigen II)
Kromosom-6

[Insulin:
Kromosom-11]



Otoimmün Diyabet’de Otoantigenleri Hedefleyen, CD4 (Yardımcı) ve CD8 (Bastırıcı) Limfosit Gelişimli Otoantikorlar

- ❖ **ICA** Islet Cells (Adacık Hücreleri)
- ❖ **IAA** Insulin
- ❖ **GADA** Glutamic Acid Decarboxylase (GAD)
- ❖ **IA-2A** Protein phosphatase-like insulinoma-associated-2
- ❖ **ZnT8A** Zinc Transporter-8
- ❖ **TSAN7A** Tetraspanin protein ailesinden

(“A” takı: “Antibody”)

Binlerce Tip-1 Diyabetlinin Doğumdan Başlayarak İzlendiği, Avrupa ve Amerika Çapında Araştırma Kurumları

- ❖ BABYDIAB (Almanya) Newborn Children of Parents with Type 1 Diabetes
- ❖ DIPP (Finlanda) Diabetes Prediction and Prevention
- ❖ FPDR (Finlanda) Finnish Pediatric Diabetes Registry
- ❖ DAISY (Colorado USA) Diabetes Autoimmunity in the Young
- ❖ TEDDY (Almanya, Finlanda, İsveç, USA) The Environmental Determinants of Diabetes in the Young
- ❖ TrialNet (JDRF USA) Trials in Juvenile Diabetes

Tip-1 Diyabet Araştırma Kurumlarının, Çeřitli Ülkeleri Kapsayan, Geniş Çapta ve Uzun Süreli Çalışmaları

- ❖ İmmunoterapi hedefli çalışmaların çoğu, diyabetin klinik yönden yeni başlamış olduğu yetişkin kişileri kapsıyor
- ❖ Hiperglisemi henüz gelişmemiř olsa da, otoimmün diyabet antikoru bulunmakta
- ❖ Bazı çalışmalarda, otoantikörlara karşı laboratuarda geliştirilmiş “*monoklonal antikörlar*” kullanılmakta

Yeni T1D'li Kimselerde Otoantigen'lere Yönelik Geliştirilmiş “Monoklonal Antikor”ların (...*mab*) İntravenöz Verildiği İmmunoterapi Çalışmaları

- ❖ Anti-CD3 *Teplizumab*
- ❖ Fc-mutated anti-CD3 *Otelixizumab*
- ❖ Mycophenolate mofetil + anti-CD25 *Daclizumab*
- ❖ Anti-CD20 *Rituximab*
- ❖ Anti-IL1b *Canakinumab*
- ❖ Anti-IL12&23 *Ustekinumab*
- ❖ Immunosuppressor *Tocilizumab*

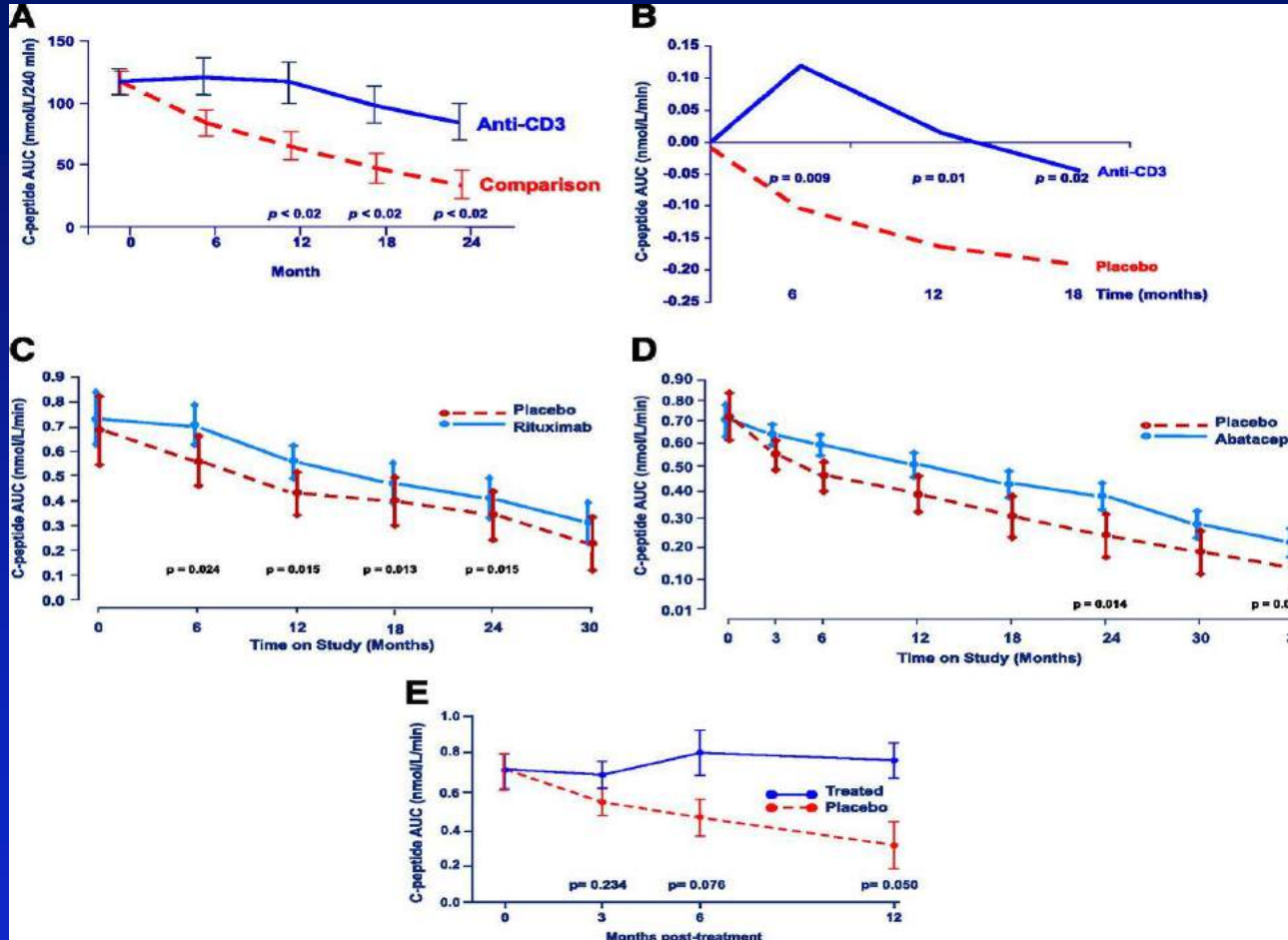
T1D Yeni Gelişmiş Yetişkin İnsanlarda İmmuniteye Etken Girişimler

- ❖ İnsulin oral & nasal, Proinsulin
- ❖ BCG (Bacillus Calmette-Guerin)
- ❖ Immunosuppressor / immunomodulator: Cyclosporine, Azathioprine, Mycophenolate mofetil, Anakinra (IL-1'e karşı)
- ❖ IgG1 + CTLA4 birleşik protein (Abatacept)
- ❖ Etanercept (TNF fusion proteine karşı)
- ❖ ATG + GCSF birleşik protein
- ❖ Bazı kanser engelleri, hücre koruyucular, v.s.

T1D Yeni Gelişmiş Yetişkin İnsanlardaki Çalışmaların Bazı Sonuçları

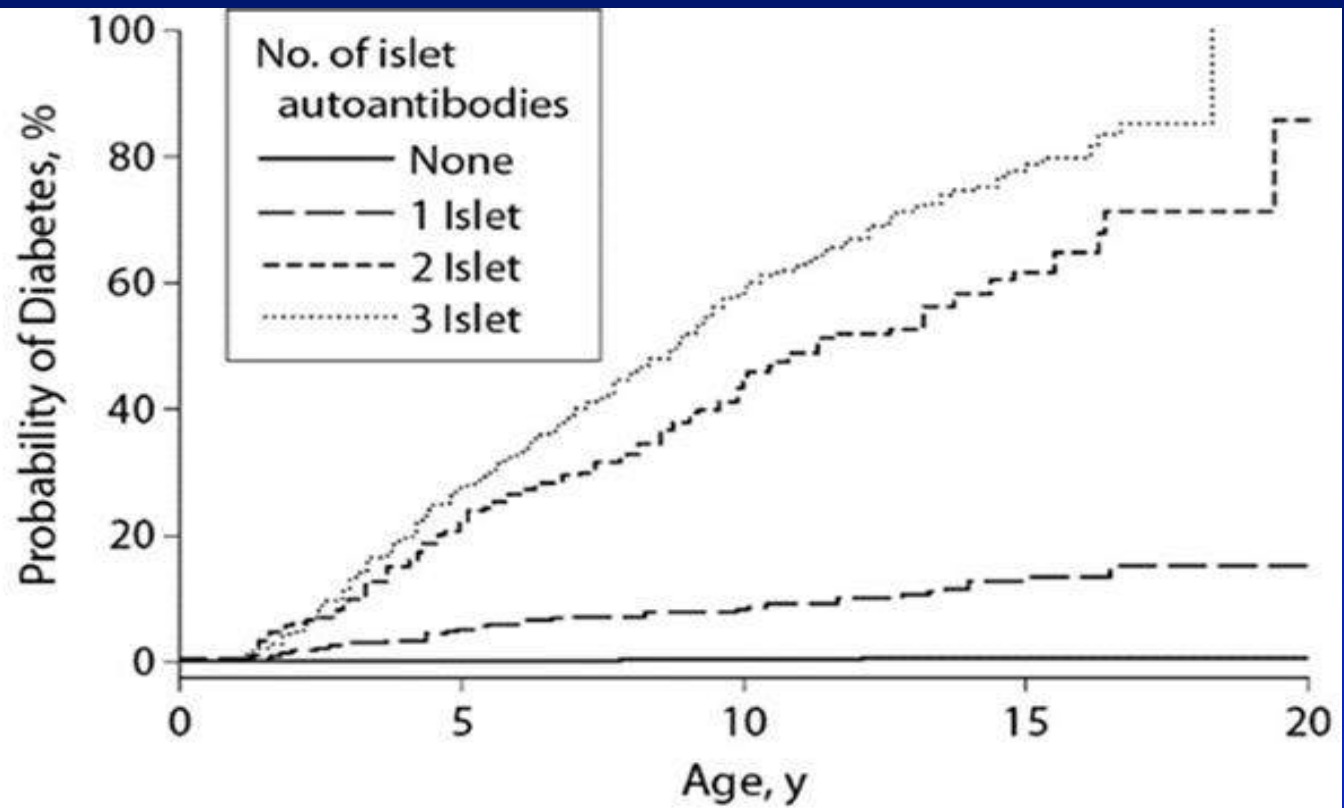
Mavi: Terapi
Kırmızı: Kontrol

Düzeyler:
Plasma C-Peptid



A: Anti-CD3 Teplizumab; **B**: Anti-CD3 Otelixizumab; **C**: Anti-CD20 Rituximab;
D: IgG1 + CTLA4 Birleşik Protein; **E**: ATG + GCSF Birleşik Protein
(A, B, C: Monoklonal antikorlar: ...*mab*)

T1D'li Anne veya Babanın Sağlıklı Doğan Çocuklarında, Adacık Antikorlarının Gelişme Oranı



No. at risk	Islet autoantibodies, No.				
	0	5	10	15	20
3 Islet	358	250	112	20	
2 Islet	227	168	82	19	1
1 Islet	474	430	272	118	9
None	12318	8875	5253	1161	44

T1D'li Ana veya Babanın T1D Antikorlu Çocuklarında, Hiperglisemi Daha Gelişmeden Önce, Diyabet Engelleme 'Non-Invasif' Deneyleri

❖ Besin

- Balık yağı (Omega-3 EPA + DHA)
- Hidrolize kasein'e dayanan besin formülü
- Gluten'siz gıda

❖ Otoantigen'le Tedavi

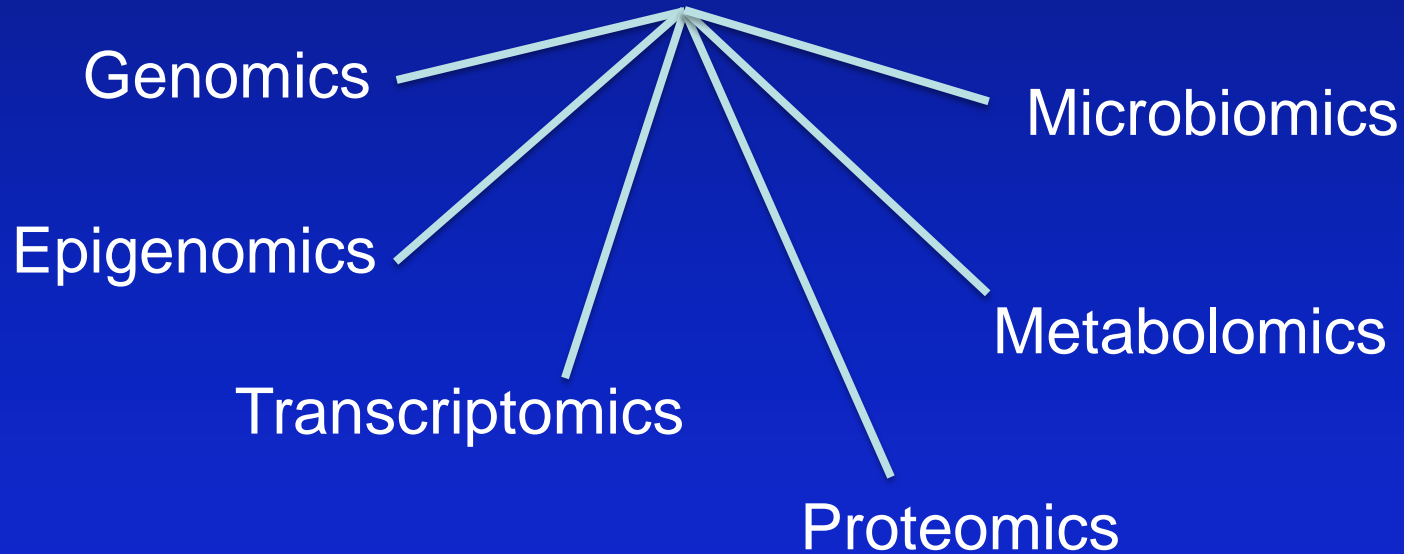
- Intranasal insulin
- Oral insulin
- Diamid kapsül + Vitamin D
- Oral Nikotinamid

“T1D İmmunoterapi” Çalışmalarının Özeti

- ❖ 70’i aşkın çalışmada, henüz yeteri kadar olumlu sonuçlar elde edilmedi
- ❖ Önemli: Yapılan çalışmaların çoğu, diyabet geliştikten sonra başlatıldı!
- ❖ Bioteknoloji araştırmalar, ve klinik çalışmalar devam etmekte
- ❖ Modern bioteknoloji araştırma metodları ile, yeni immunoterapi girişimleri beklenmekte

Otoimmün Diyabetin Engellenmesi ve Başarılı İmmunoterapisi Kapsamında Yoğun Araştırma Yönleri

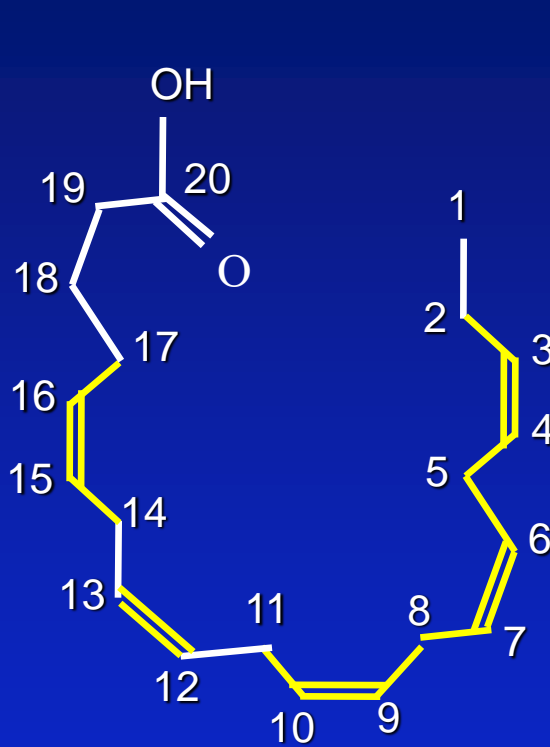
Bioteknolojide Çağdaş İleri Adımlar



On Yıl Önce Yapılmış Olumlu Bir Ön Çalışma

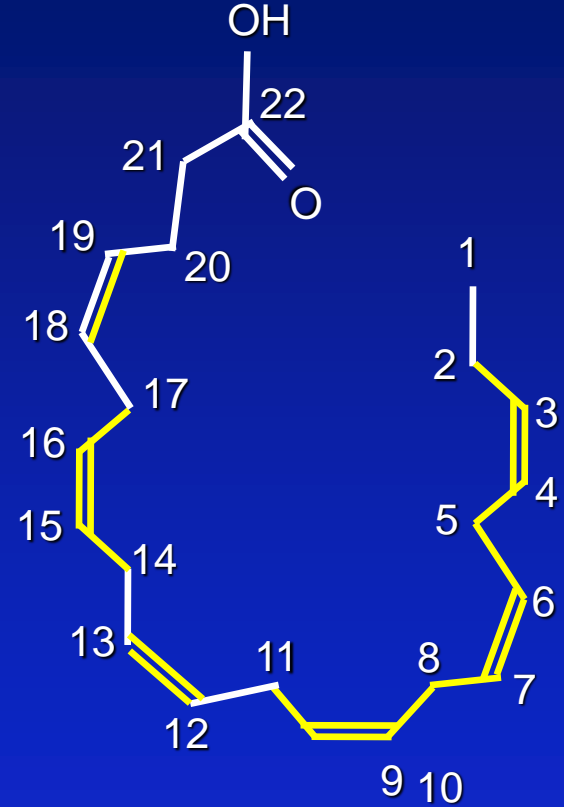
- ❖ Tip-1 diyabetin genetik yönden gelişmesine yatkın antikoru olan 1-6 yaşlarındaki çocuklarda:
- ❖ Günlük besinde bulunan yağ asitlerinin oranları, kandaki eritrositlerin zarlarında ölçüldüğünde,
- ❖ Balık yağında bol bulunan, sağlıklı Omega-3 yağ asit değerleri yüksek olanlarda, pankreas adacıklarına yönelik antikoru bulunmadı!

Balık Yağında Bol Bulunan Omega-3 (n-3) Sağlıklı Yağ Asitleri



Eicosapentaenoic
Acid (*EPA*)

Eicosa: 20 karbon atomlu
Pentaene: 5 çift bağlantılı



Docosahexaenoic
Acid (*DHA*)

Docosa: 22 karbon atomlu
Hexaene: 6 çift bağlantılı

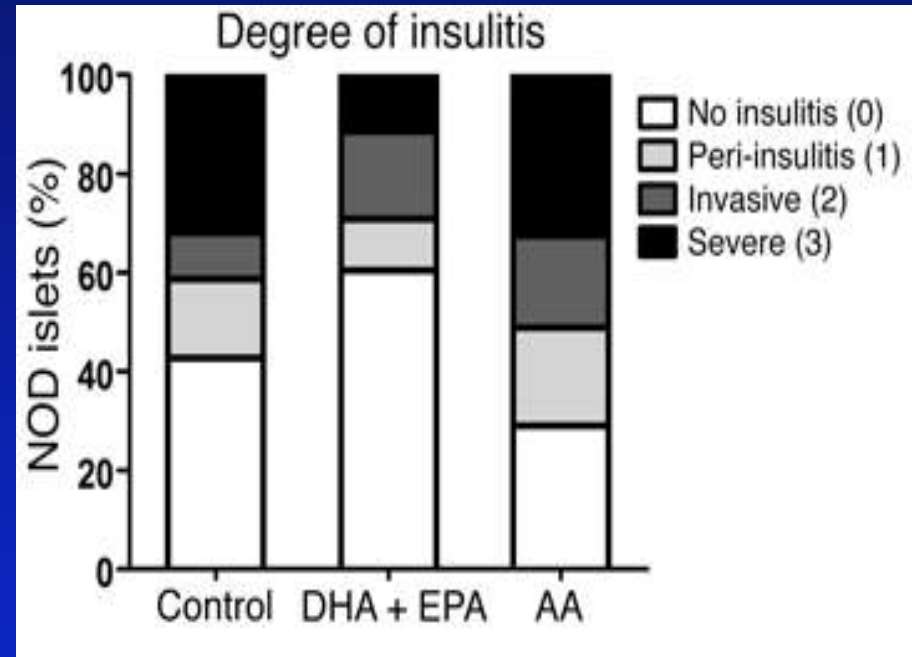
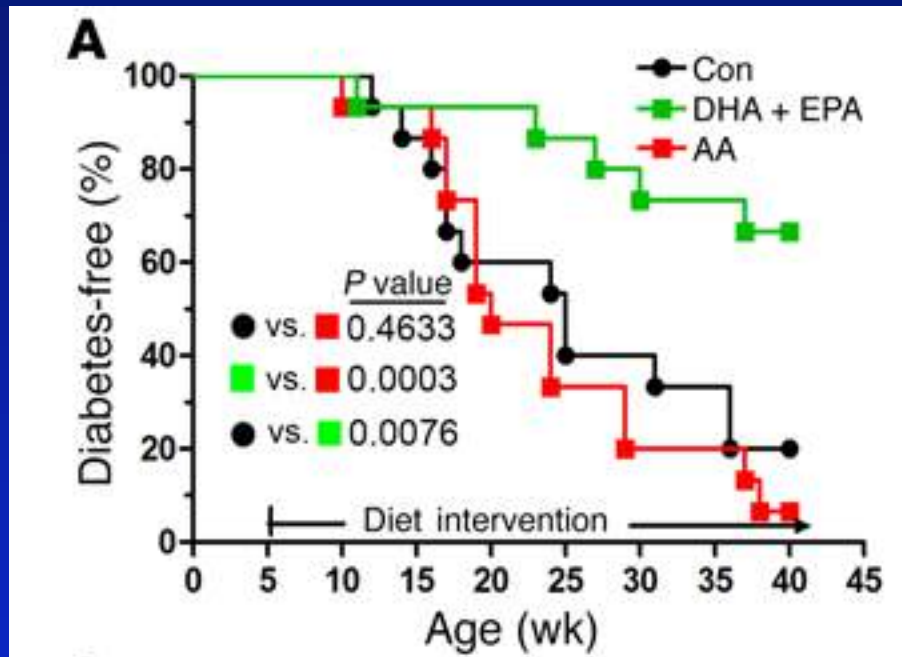
İnsanda, Omega-3 Yağ Asitleri *EPA* ve *DHA* ile İlgili, Kanıta Bağlı Başka Olumlu Bilgiler

- ❖ Gebelik süresinde alınan DHA veya DHA+EPA: Yeni doğanın zekasına, görme gelişmesine, gıda alerjisinin azalmasına faydalı
- ❖ Kardiovasküler problemler, ve başka kronik inflamasyon azalır
- ❖ Kanda trigliserid düzeyinin artmasını engeller
- ❖ Astımlıların krizlerini azaltır
- ❖ *Alzheimer* hastalığının uygunsuz etkilerini azaltır

Otoimmün Diyabetin Hayvan Modeli “NOD Fare”de Yağ Asitleri ile Yapılan Yeni Bir Çalışma

- ❖ 5 hafta önce doğmuş dişi NOD fareler, 35 haftalık bir sürede,
 - Grup 1: Yemlere, bol miktarda EPA ve DHA katılmış
 - Grup 2: Yemlere, leukotriene çevrilen arachidonic asit katılmış
 - Grup 3: Standard yem (Kontrol)

NOD Farede, *DHA* ve *EPA* Yağ Asitleri Otoimmün Diyabetin Gelişmesini Engeller



“Diabetes-free (%)”: Kanda glukos düzeyi (Her grup N=15)

20 hafta beslendikten sonra Pankreaslarda mikroskopik Insulitis taraması (Her grup N=7)

EPA ve DHA Yağ Asitlerinden, Araştırma Yapmadan da Faydalanalım!

- ❖ EPA ve DHA tabletleri ve kapsülleri piyasada; reçetesiz alınabilmekte...
- ❖ Başka otoimmün hastalıklarda olduğu gibi, Otoimmün Diyabet’de de faydalı olduğu gösterilmekte
- ❖ Çocuklara da ayrıca genel olarak faydalı
- ❖ **Sonuç:** Herkes, hergün, herhangi bir yan etkisi olmayan **EPA + DHA Sağlıklı Yağ Asitlerini** “yutsun!...”