

Tip 1 diyabet genetiđi ve risk altındakiiler

Prof. Dr. Sibel Tulgar Kınık

19-23 Nisan 2017
53. Ulusal Diyabet Kongresi
KIBRIS - GİRNE

Tip 1 diyabet (T1D)

- Çocukluk çağının en yaygın kronik hastalığı
- β hücrelerinde ilerleyici otoimmün harabiyet - ağır insulin eksikliği
- En sık **Finlandiya ve Sardunya** (50/100 000 yeni vaka)
- En az Çin ve Güney Amerika (1/100 000)
- Sıklığı her yıl **%2-4** artmaktadır (5 y altında daha sık)
- Olguların çoğu ilkbahar ve kışın tanı alır
- Tanı yaşı 5-7 yıl ile ergenlik döneminde pik yapar
- Olguların %70-90'ı otoimmün (tip 1A)
- Otoimmün olmayan tip 1B
- Genetik ve çevresel faktörler



OTOİMMÜN MEKANİZMALAR

hücrel immüitenin anormal aktivasyonu



adacık h lerinde inflamatuvar yanıt

- Adacık hücrelerinin yüzey ya da sitoplazmik komponentleri
- İnsülin
- glutamik asit dekarboksilaz (GAD) enzimi
- adacık hücre- ilişkili fosfataz 2 (IA-2)
- çinko taşıyıcı molekülüne (ZnT8) karşı antikor gelişimi sonucu adacıklarda **lenfositik infiltrasyon** gelişir.

Clinic Rev Allerg Immunol (2017) 52:273–286
DOI 10.1007/s12016-016-8592-1



Beyond Genetics: What Causes Type 1 Diabetes

Zhen Wang¹ • Zhiguo Xie¹ • Qianjin Lu² • Christopher Chang³ • Zhiguang Zhou¹

- İlk antikor belirdikten sonra β h de seçici kronik hasarlanma başlar
- Riskli genler ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimler önemlidir
- Kromozom 6p21 de HLA bölgesi
- 50 den fazla duyarlı locus
 - IL27, BAD, CD69, PRKCQ, CLEC16A, ERBB3 ve CTSH gen bölgeleri
- 100 kadar SNP bölgesi

Type 1 diabetes 1

Genetic risk factors for type 1 diabetes

Flemming Pociot, Åke Lernmark

Type 1 diabetes is diagnosed at the end of a prodrome of β -cell autoimmunity. The disease is most likely triggered at an early age by autoantibodies primarily directed against insulin or glutamic acid decarboxylase, or both, but rarely

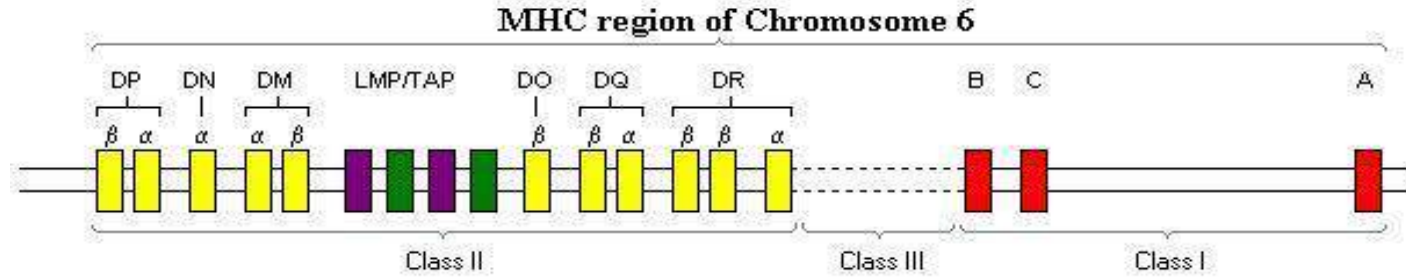


CrossMark

Lancet 2016; 387: 2331-39
See Editorial page 2264

MHC: major histocompatibility complex

HLA: Human leukocyte antigen



6. kromozomun kısa kolunda yerleşen yaklaşık 4000 kilobazlık dev bir gen kompleksidir
HLA moleküllerinin temel görevi peptid bağlanması ve bunların T lenfositlerine sunulmasıdır
Üç ana lokus:

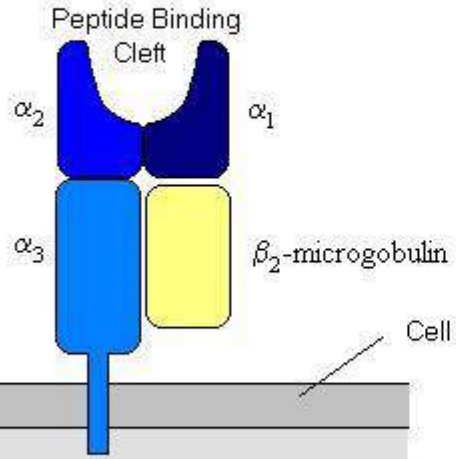
MHC Class I: HLA A, B, C ve HLA E, F, G, H, X molekülleri kodlanır
HLA A, B ve C antijenleri antijen sunumundan sorumludur

MHC Class II: HLA DP, DM, DQ, DR ve TAP moleküllerini kodlayan genler yer alır.
HLA DP, DQ ve DR, antijen sunumundan sorumlu molekülleri kodlar
DM, TAP1 ve 2 tarafından kodlanan moleküller ise antijenin işlenmesi ve sunuma hazırlanması sürecinde önemli roller oynarlar

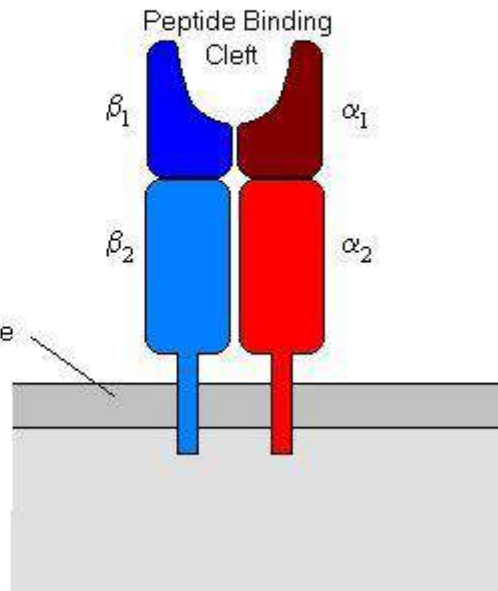
Diğerlerinin görevleri ise tam olarak bilinmemekle birlikte doğal öldürücü hücrelerin (NK) fonksiyonlarında rol aldıkları düşünülmektedir

MHC Class III: HLA molekülleri kodlanmaz, ancak inflamasyonda son derece önemli olan TNF, kompleman 2 ve 4, HSP-70 ve lenfotoksin kodlanır

MHC Class I



MHC Class II

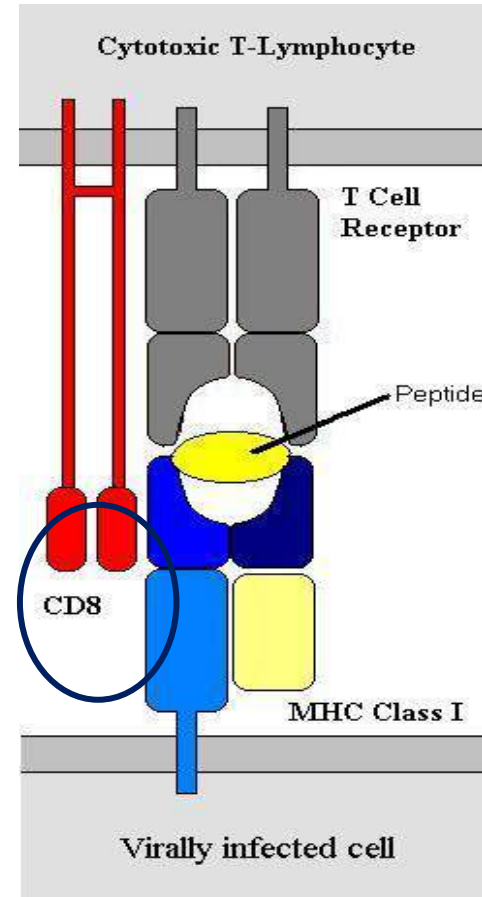
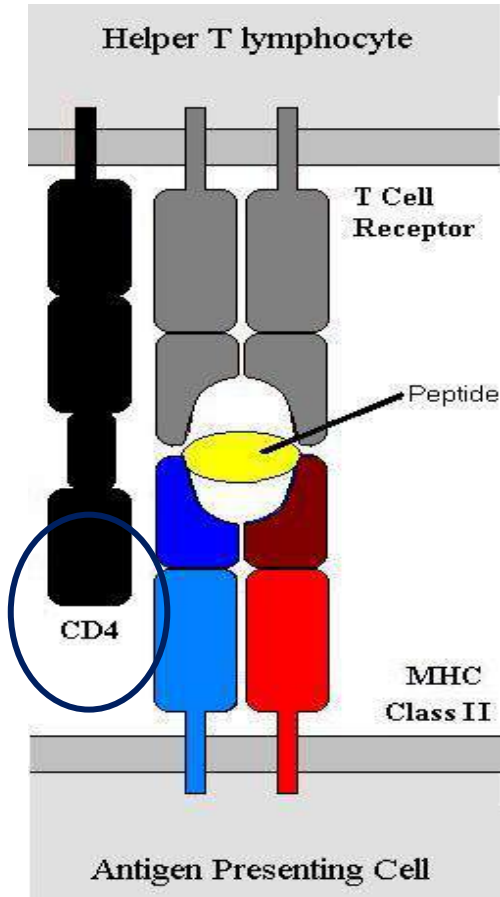


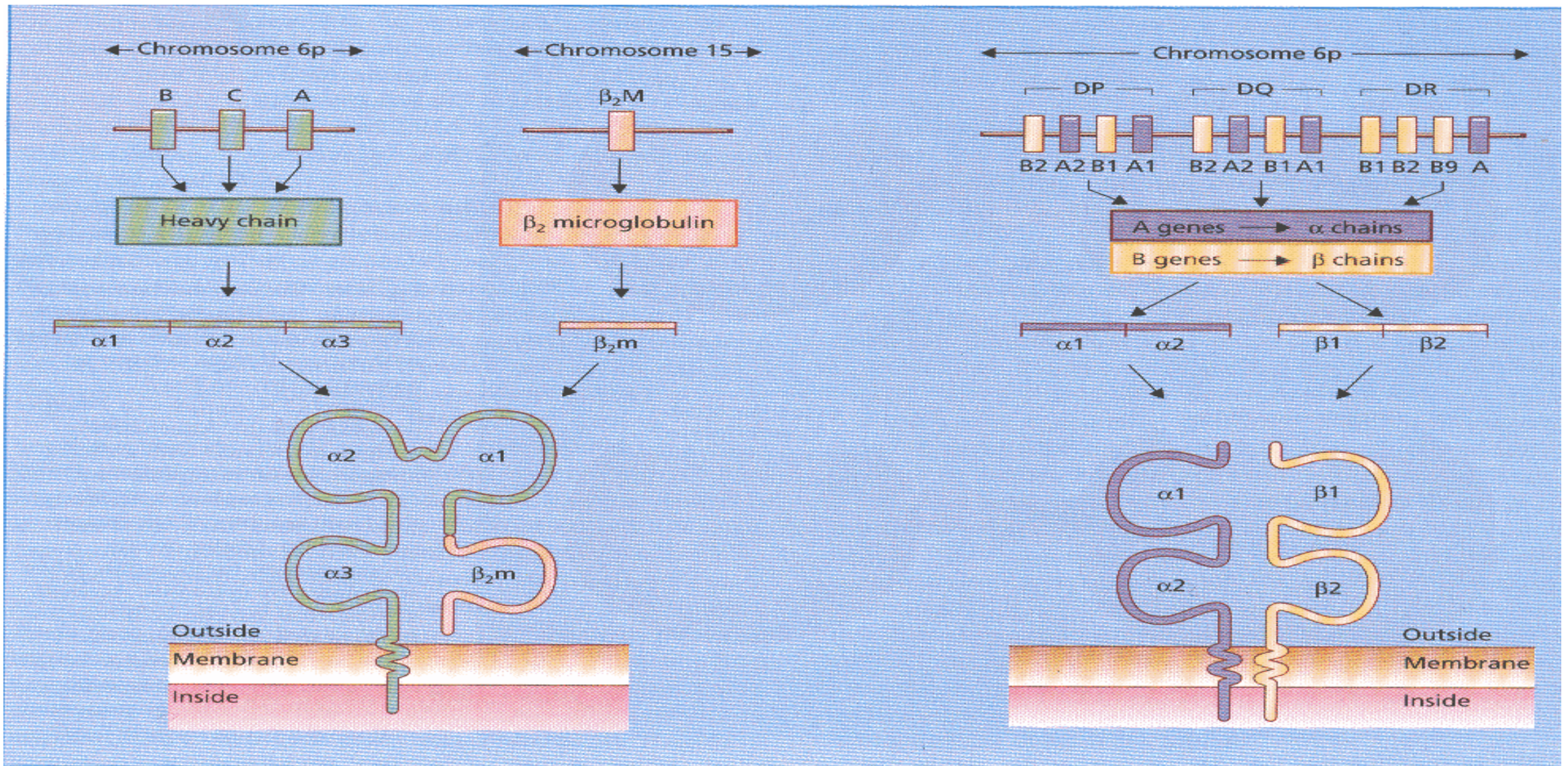
MHC-I : tüm çekirdekli h de bulunur anti-viral immüniteden sorumludur

MHC-II: antijen-sunan h ler (APCs)
makrofajlar
B-lenfositler
sitotoksik T lenfositler
dendritik h ler

T-helper lenfositler: T hücre reseptörü ve CD4+ ile MHC-II ye bağlanır

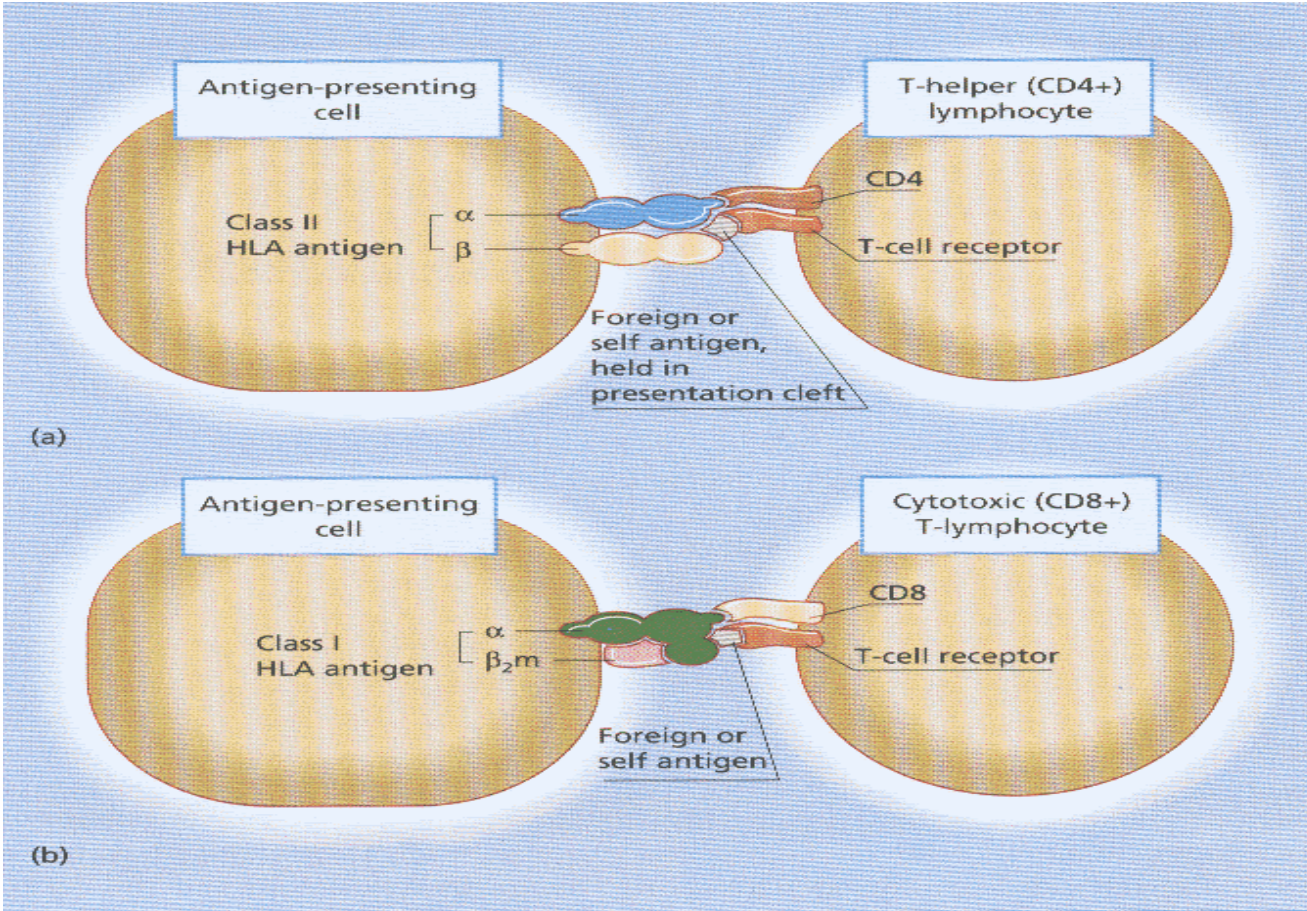
Sitotoksik T lenfositler: T hücre reseptörü ve CD8+ ile MHC-I e bağlanır





Sınıf I genler:
Tüm nükleuslu hücrelerde ifadelenir

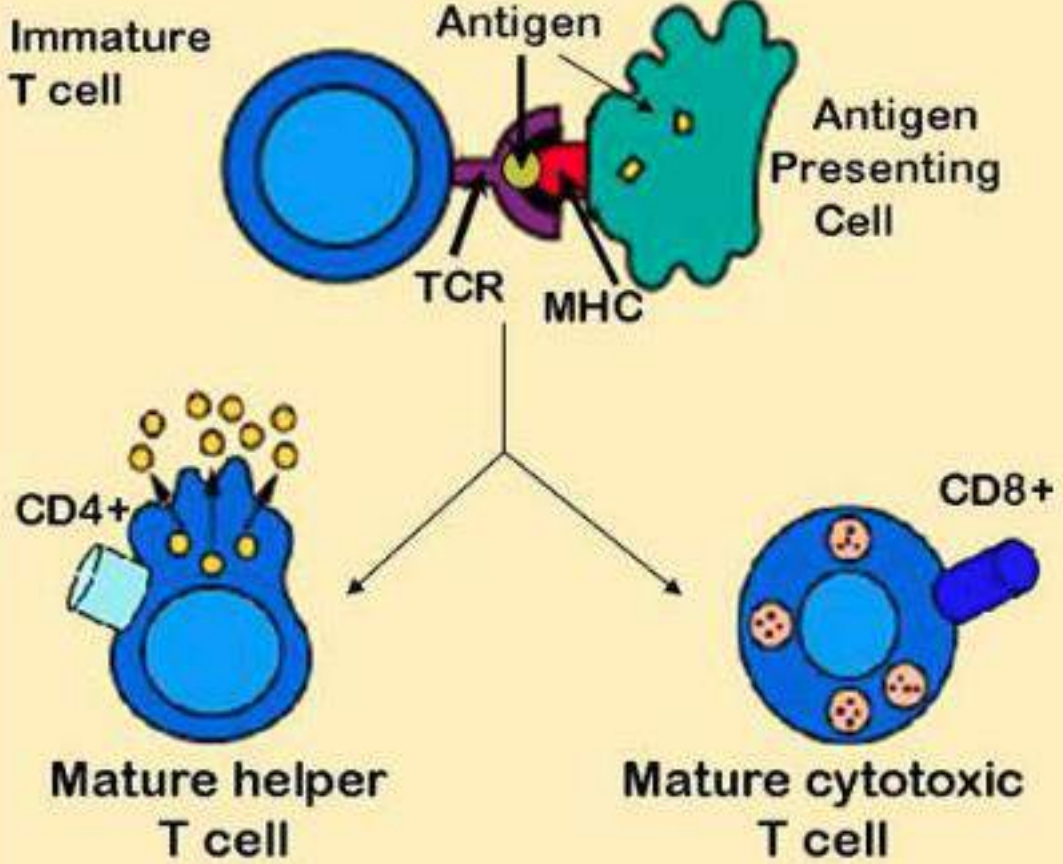
Sınıf II genler:
Antijen pezente eden hücrelerde ifadelenir.
(Dendritik hücreler, makrofajlar, monositler, B lenfositler)



- Sınıf I ve Sınıf II MHC moleküller, peptidler ile dayanıklı kompleksler oluşturarak onların T lenfositler tarafından tanınabilecek şekilde hücre yüzeyinde sergilenmesini sağlarlar.
- hücre yüzeyi --- pazar yeri
- peptidler ---- sergilenen mallar
- MHC----- peptidleri sergileyen pazardaki tezgahlar
- T lenfositler----alıcı
- T h reseptörü - MHC- peptid kompleksi arasındaki ilişki sonucunda hem antijeni sunan hücrenin hem de antijeni tanıyan T lenfositlerin özelliklerine bağlı değişebilen bir dizi sinyal hücre içine iletilir

HLA-molekülleri....T lenfositlerinin antijeni tanınmasına yardımcı olur

Immature
T cell



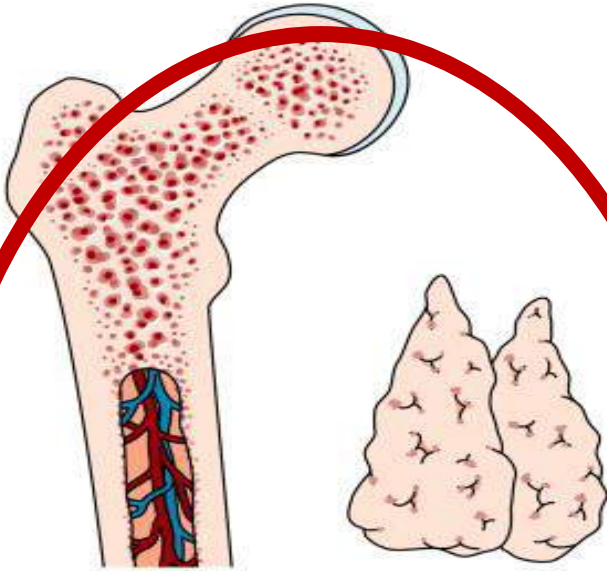
SANTRAL TOLERANS

Organizmanın kendi yapılarına reaksiyon oluşturmamasını önlemek için **self reaktif özellik** gösteren T hücre klonları intauterin hayatta yok edilirler Yaşamalarına izin verilen T h leri antijeni düşük afinite ve avidite ile tanıyan hücrelerdir Bazı MHC allelleri tarafından kodlanan MHC moleküllerinin antijen bağlama yarığı self antijenin yerleşmesi uygun değildir ve bu nedenle yüksek afinite ve avidite ile sunulamazlar - negatif seçilme gerçekleşmez ve self reaktif T hücreleri perifere kaçar

Sonuç olarak da ilgili MHC molekülünü taşıyan bireylerde ileriki dönemlerde bazı otoimmün hastalıklar gelişebilir

GENETİK YATKIN BİREY β-hücre otoantijenlerine self tolerans oluşamamış

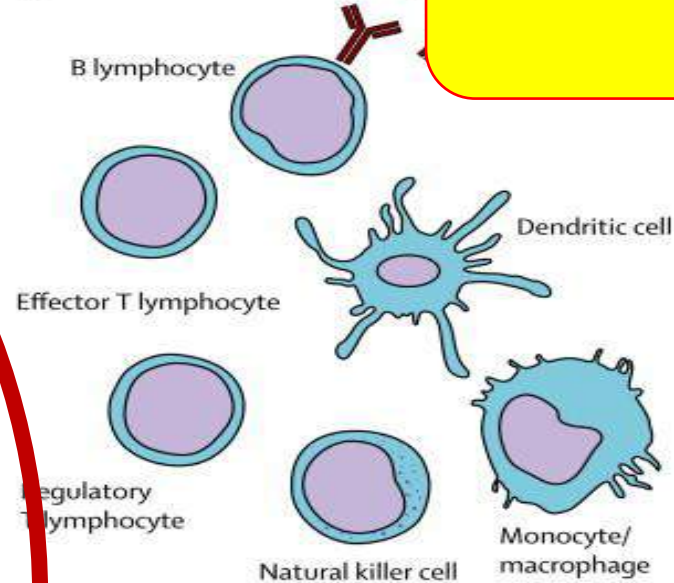
A



Bone marrow and thymus

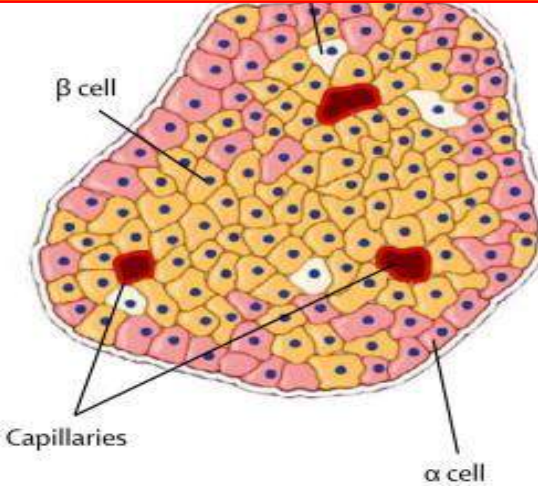
- Defective thymic selection (positive or negative)
- Potential for self-antigens presented in incorrect register of MHC binding
- Influence of Aire and VNTR expression in thymus
- Mobilopathy
- Intrinsic defects in lymphocyte precursors
- Inherited genetic susceptibility
- Niche for persistent autoreactive lymphocytes

B



Immune system

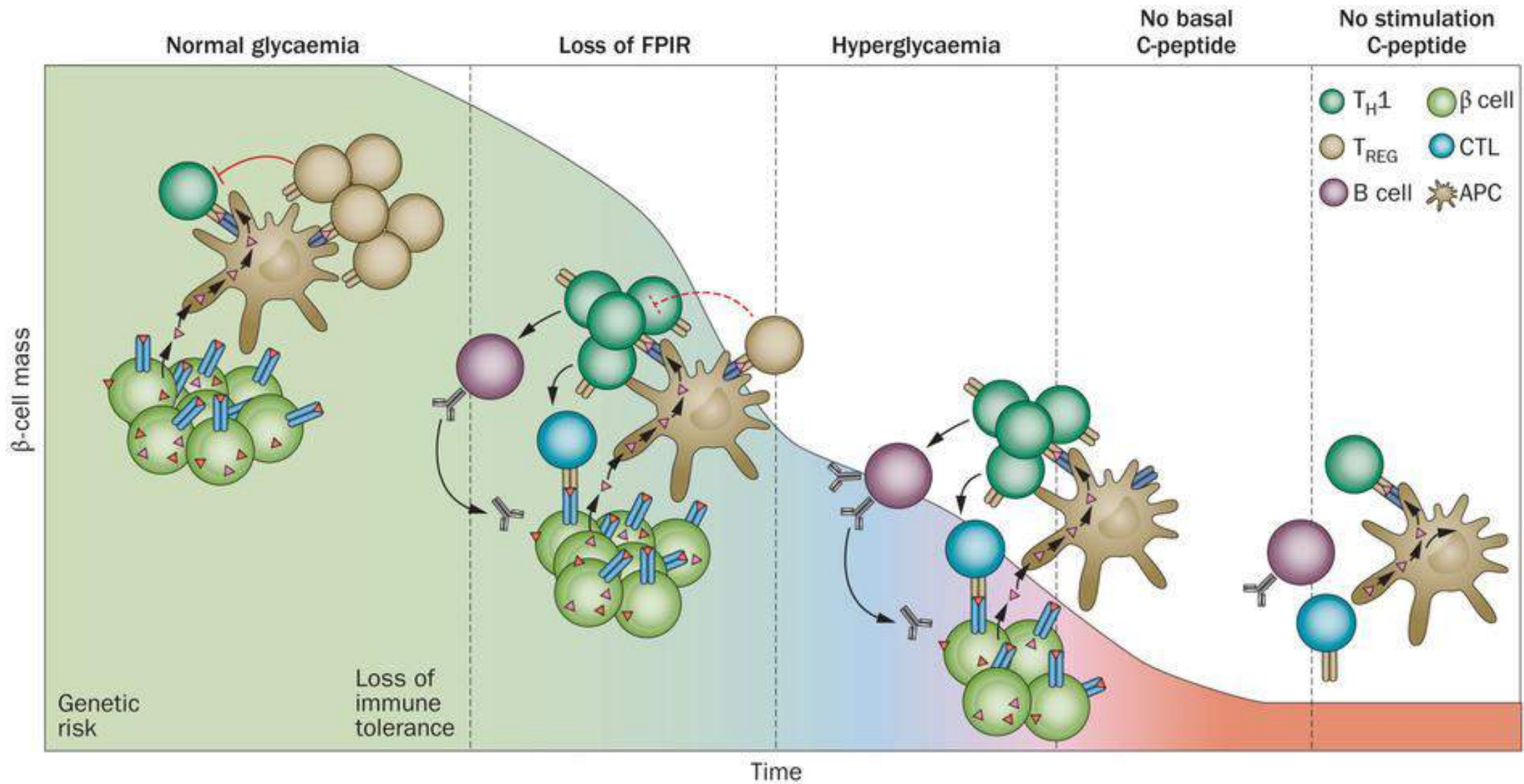
- Defective immune regulation (eg, T_{eff} resistance to T_{reg}, T_{reg} abnormalities, etc)
- Chronic APC activation
- Autoantibody production
- Self-antigens with low-affinity epitopes recognised by low-avidity autoreactive T-cell receptors
- Failure to resolve autoreactive immune memory
- Abnormal cytokine production and regulation
- Cellular trafficking and adhesion defects



β cells

- Expression of class I MHC
- Production of cytokines and chemokines
- Free-radical sensitivity
- Sensitivity to stress-protein response
- Potential to present high quantities of self-antigen via class II MHC
- Susceptibility to viral tropism and inability to resolve inflammation
- Limited replication potential
- Rate of immune destruction influenced by metabolic activity

- Makrofajlar - dendritik h -CD4+ ve CD8+ T h
- CD4+ T hücreleri :Th1, Th2, Th17, regulatuar T (Treg)
- Th1 (patojenik etki) :
 - interleukin-2, interferon- γ , tümör nekrozis faktör- β
- Th2 (koruyucu etki)
- Th17
 - proinflamatuvar sitokinler (IL-17, IL-21, ve IL-22) salgılar ve otoimmün yanıtı artırır
- Treg: efektör T h cevabı ve immün toleransta önemli
- T1D de Th1 ve Th2-----Th17 ve Treg arası denge bozuluyor



Roep BO, Tree BIM. Immune modulation in humans. Implications for type 1 diabetes mellitus. Nature Reviews Endocrinology, 2014.

Tip 1A DM yatkınlık HLA genleri

- DR3/DR4 heterozigot
- DR3 veya DR4 taşıyıcısı
- HLA DQ β -zincirinde 57. aa aspartat (+)
 - T hücrelerine antijen sunumu kolaylaştırır
- HLA DQ B1* 0302
- HLA DQ B1* 0201
- HLA DQ B1*0302/HLA DQ B1*0201 heterozigot

Tip 1A DM'den koruyucu HLA genleri

- HLA DQ β -zincirinde 57. aa aspartat (+)
- HLA DQB1* 0602

Tip 1A DM RİSKİ

DRB1

DQA1

DQB1

YÜKSEK RİSK

0401 veya 0403 veya 0405
0301

0301
0501

0302 (DQ8)
0201 (DQ2)

ORTA RİSK

0801
0404
0101
0901

0401
0301
0101
0301

0402
0302
0501
0303

ORTA DERECEDE KORUMA

0403
0701
1101

0301
0201
0501

0302
0201
0301

KUVVETLİ KORUMA

1501
1401
0701

0102
0101
0201

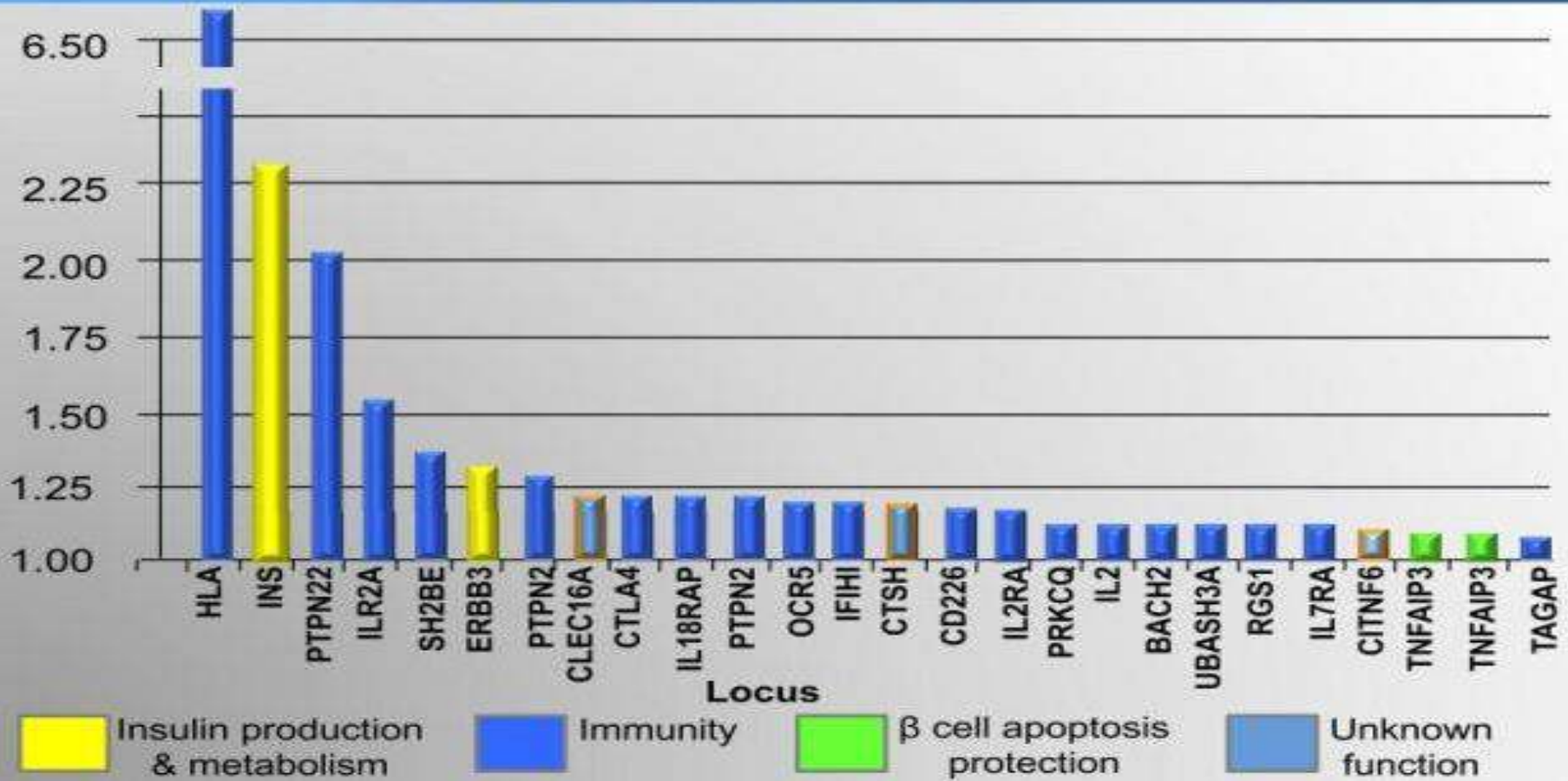
0602 (DQ6)
0503
0303

- β h deki seçici hasarlanmada riskli genler ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimler önemlidir
- Kromozom 6p21 de HLA bölgesi genetik riski %50 etkiliyor
- HLA dışı 50 den fazla duyarlı locus tanımlanmış:
 - INS, CTLA4, PTPN22, IL2RA, IFIH1, IL7R, CLEC16A, PTPN2, IL27, BAD, CD69, PRKCQ, ERBB3, and CTSB gen bölgeleri önemli
 - Proinflamator sitokin salınımı-T hücre aktivitesi düzenlenmesi ve fonksiyonları ile ilişkili
- 100 kadar SNP bölgesi (polimorfizm) ile ilgili bulunmuş

11. Kromozomda insülin geni promotör bölgedeki VNTR (variable numbers of tandem repeats) tekrar sayısı önemlidir. Bu tekrar sayıları 26-63 arası ise tip 1 diyabete yatkınlık artarken, 140-200 tekrar sayısı olması koruyuculuğu sağlamaktadır

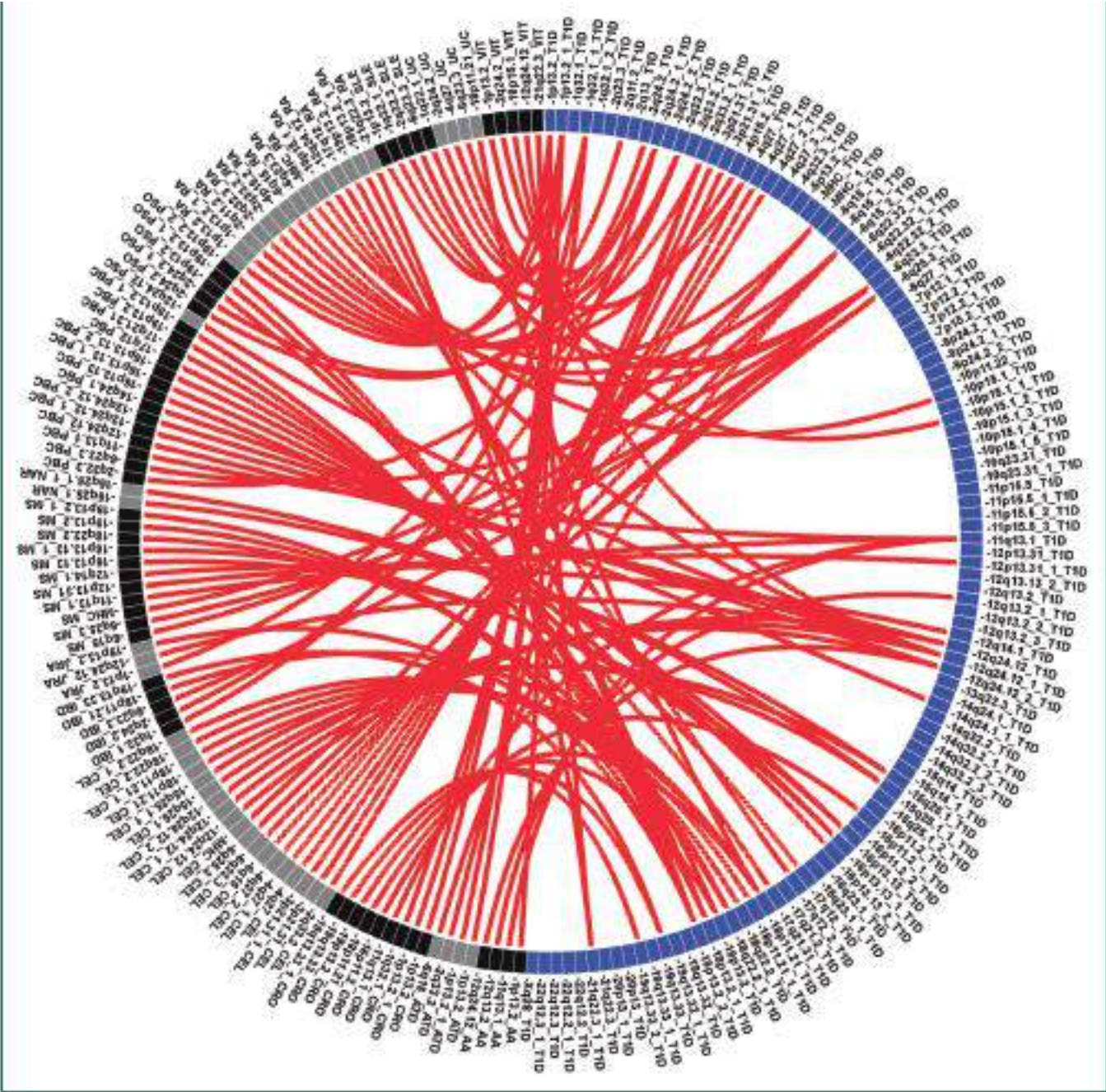


Genome-wide Associations in Type 1 Diabetes



Source: Diabetes © 2010 American Diabetes Association, Inc.

George S Eisenbarth, Diabetes 2010



For the ImmunoBase website
see www.immunobase.org

Immün yanıt-sitokin salınımı-T ve B hücre düzenlenmesiyle ilgili bir çok gende T1D ile ilişkili polimorfizmler saptanmıştır

Region	Markers	OR*	Gene function†	Regulome score‡		
PTPN22	1p13.2 rs2476601 rs6679677					
IL10	1q32.1 rs3024493 rs3024505					
AFF3	2q11.2 rs9653442					
IFIH1	2q24.2 rs1990760 rs2111485 rs35667974					
STAT4	2q32.3 rs7574865					
CTLA4	2q33.2 rs11571316 rs3087243					
CCR5	3p21.31 rs113010081 rs333					
IL21, IL2	4q27 rs17388568 rs4505848 rs6827756 rs75793288					
IL7R	5p13.2 rs11954020					
BACH2	6q15 rs11755527 rs597325 rs72928038					
TNFAIP3	6q23.3 rs6920220					
TAGAP	6q25.3 rs1738074					
IKZF1	7p12.2 rs10272724 rs62447205					
GLIS3	9p24.2 rs10758593 rs6476839 rs7020673					
		1-12 0-90				
			(Continued from previous page)			
			CTSH	15q25.1 rs12148472 rs34593439 rs3825932 0-81 0-78 0-90	Immune response-regulating signalling pathway T-cell-mediated cytotoxicity adaptive immune response	1f
			CLEC16A	16p13.13 rs12708716 rs12927355 rs193778 0-83 0-82 1-14	Unknown	1f
			IL27	16p11.2 rs151234 rs4788084 rs9924471 1-19 0-90 1-24	Inflammatory response and regulation of defence response to virus	1a
			ORMDL3	17q12 rs12453507 rs2290400 0-90	Protein binding	6
			PTPN2	18p11.21 rs1893217 rs2542151 1-20	Cytokine signalling and B-cell and T-cell differentiation	3a
			CD226	18q22.2 rs1615504 rs763361 1-13	Immunoregulation and adaptive immune system	6
			TYK2	19p13.2 rs12720356 rs2304256 rs34536443 0-82 0-87 0-67	Cytokine-mediated signalling pathway, intracellular signal transduction, and type I interferon signalling pathway	5
			FUT2	19q13.33 rs516246 rs601338 rs602662 0-87 0-75 0-87	Metabolic pathways	5
			UBASH3A	21q22.3 rs11203202 rs11203203 1-16	Regulation of cytokine production Regulation of T-cell receptor signalling pathway	3a
			C1QTNF6	22q12.3 rs229533 rs229541 1-11	B-cell receptor signalling pathway, chemokine signalling pathway, and natural killer cell-mediated cytotoxicity	6

Otoantikörler-HLA- HLA dışı genler arası ilişki

Insülin ab

- HLA-DR4-DQ8 / HLA-DR4 - HLA-DQ8
 - PTPN22
 - SH2B3
 - ERBB3
 - RGS1
 - INS
- HLA-DR3-DQ2 or HLA-DR4-DQ8
 - PTPN22
 - ERBB3
 - RGS1
 - SIRPG

GAD ab

- HLA-DR3-DQ2/HLA-DR3-DQ2
 - CCR7
 - TNFAIP3
 - SH2B3
 - CD226.

Otoimmünite belirteçleri veya HLA DR3/DR4 haplotipi olmadan da insulin eksikliği gelişebilen olgular

β hücre otoimmünitesi olup diyabet geliştirmeyen olgular

Tek yumurta ikizlerinden biri tip 1 diyabet olursa, diğerinde tip 1 diyabet gelişme riski %50

Tip 1 diyabet sıklığında her yıl artış olması

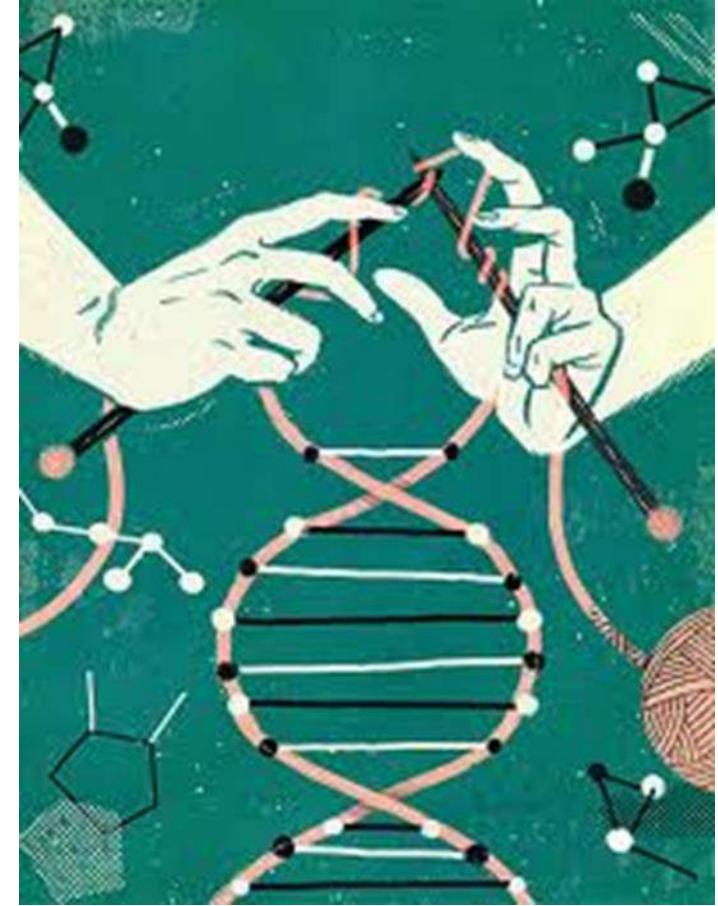
Genetik dışında BAŞKA NEDENLER???

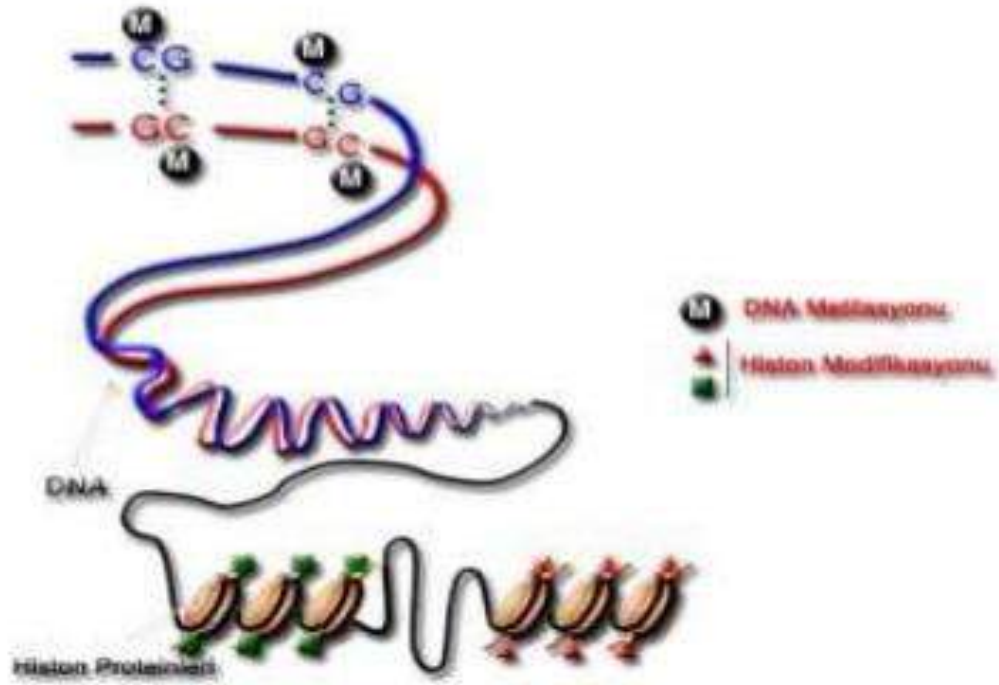
viral ve bakteriyel
enfeksiyonlar
beslenme
epigenetik olaylar

β hücrelerinde olan bir olay otoimmün yanıtı tetikliyor
Protein modifikasyonu, genetik, ER stresi, sitokinler ve
viral yanıtlar bu yanıtta önemli rol oynuyor

EPIGENETİK mekanizmalar

- DNA dizisinde değişiklik yapmadan gen ekspresyonunu etkiler
- Monozigotik ikizlerde hastalığa yatkınlığın farklı olması %40-50 hastalığın patogeneğinde çevresel fkt önemli old göstermektedir
- Çevresel fkt gen ekspresyonunu epigenetik mekanizmalar ile deęiştirebilir
- **DNA metilasyonu- histon modifikasyonu - miRNA regülasyonu**
 - Tip 1 D yatkınlık genlerinin ekspresyonu etkilenir
 - Antigen prezentasyonu (HLA)
 - İmmün tolerans (FOXP3 ve CTLA4)
 - Otoreaktif T h cevabı (GAD65)
 - β hücre fonksiyonları (INS)





DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları genler üzerinde düzenleyici etkiye sahiptirler

Histon modifikasyonları kromatin yapısını etkiler.

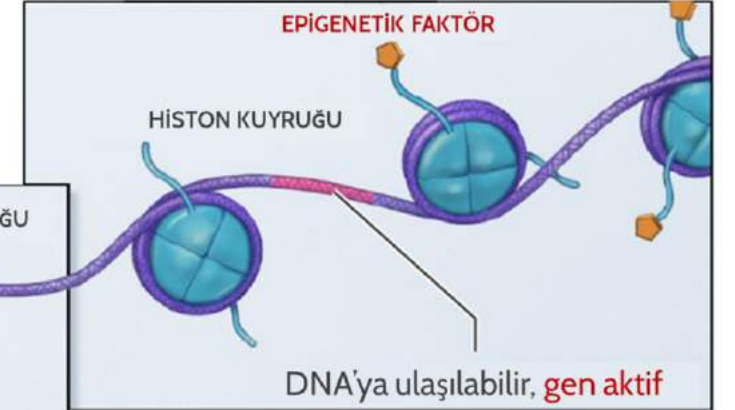
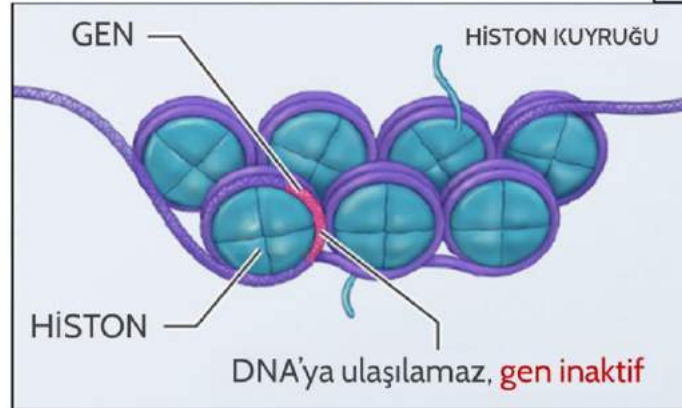
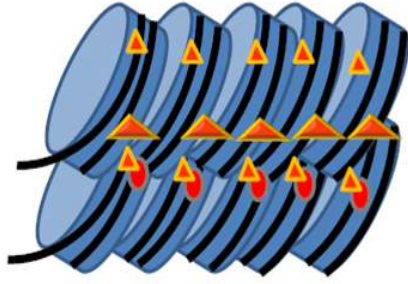
Açık durum

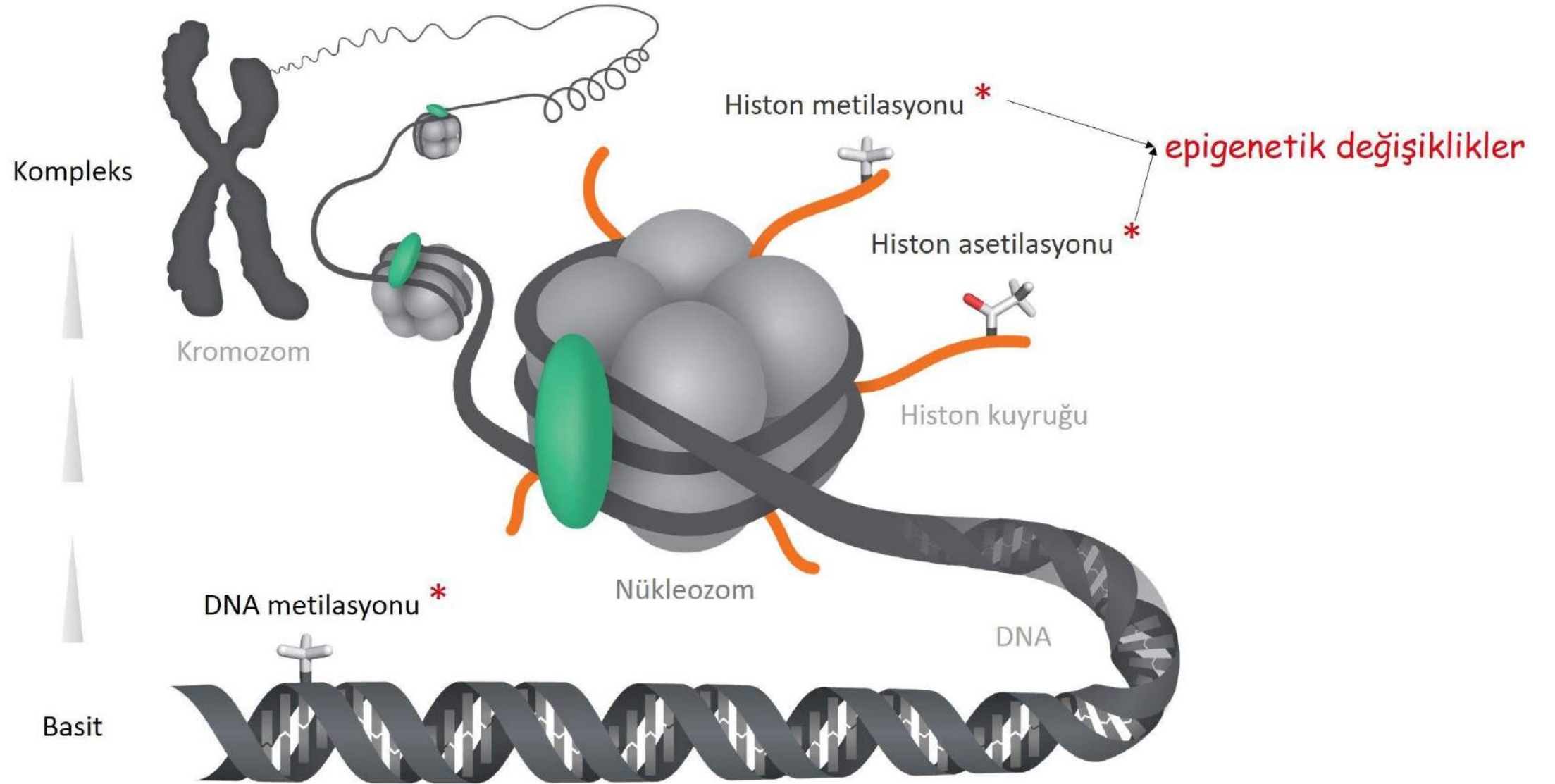
H3	Me	P	Ac
	K4	S10	K14

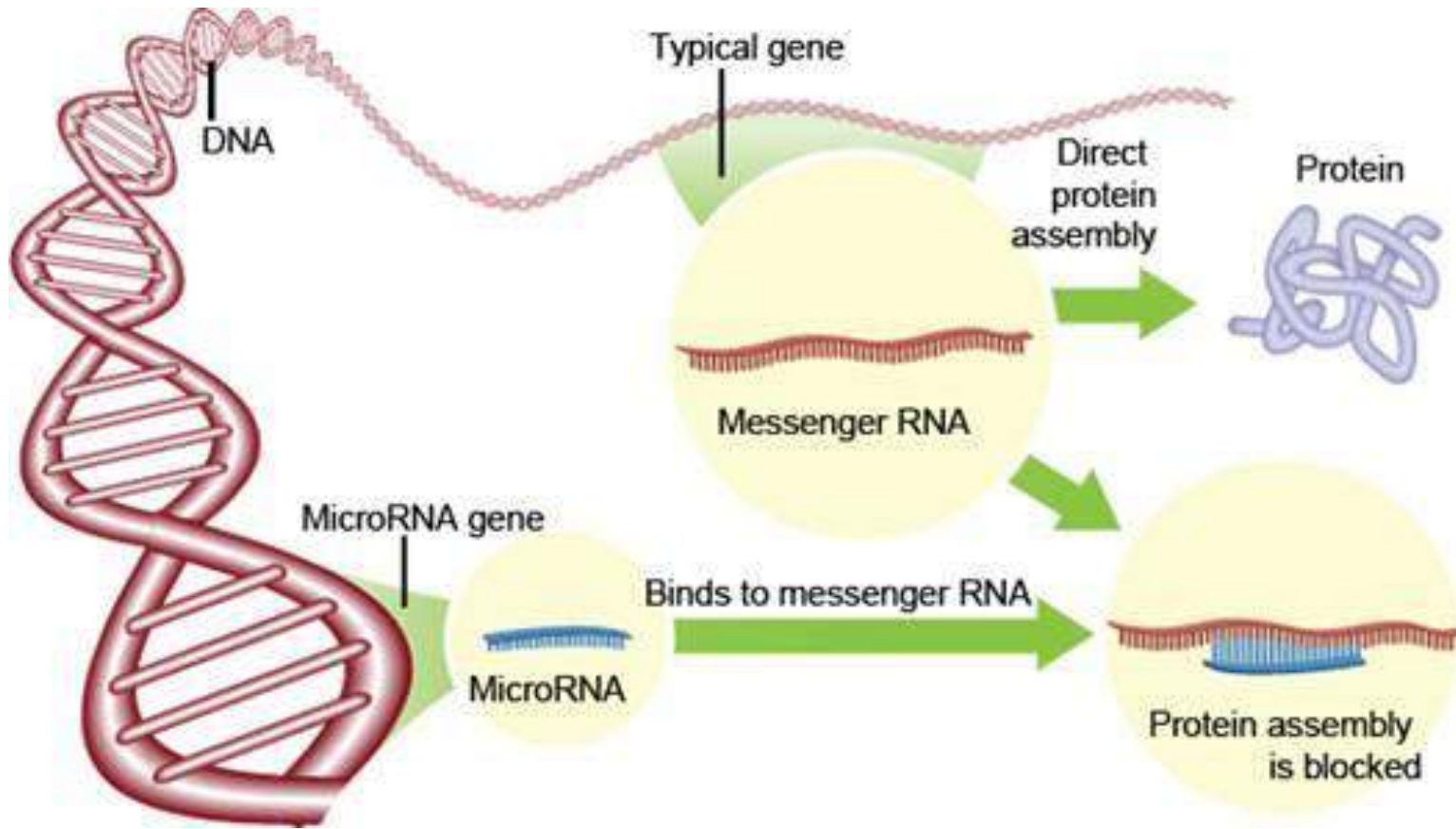


Kapalı durum

H3	Me	Me P
	K9	K27 S28







miRNA küçük hareketli RNA parçacıklarıdır mRNA ya bağlanarak protein sentezini durdurabilir

DNA metilasyonu

Histon modifikasyonu

miRNA disregulasyonu

EPIGENETİK MODİFİKASYONLAR

GEN EKSPRESYON DEĞİŞİKLİKLERİ

İMMÜN SİSTEM

BETA HÜCRE FONKSİYONLARI

T1D-uyumsuz monozigotik ikizlerde genome-wide DNA metilasyon analizi

- 58 hipermetile gen (TNF, TRAF6, CD6 ---)
- 74 hipometile gen (GAD2, HLADQB1, NFKBIA)
- Adacık h ab pozitif olanlarda metilasyon değişikliği belirgin
- DNA metilasyon değişiklikleri hst dan yıllar öncesinde başlıyor

Rakyan VK, Beyan H, Down TA et al (2011)
Identification of type 1 diabetes-associated DNA
methylation variable positions that precede disease
diagnosis. PLoS Genet 7(9):e1002300].

Table 2 Aberrant DNA methylation in autoimmune type 1 diabetes

Gene	Modification pattern	Functions	References
<i>UNC13B</i>	Hypermethylation in whole blood	Involved in exocytosis	[82]
<i>INS</i>	Reduced methylation of the CpG-19, CpG-135, and CpG-234 site, and increased methylation of the CpG-180 site in whole blood; aberrant MVP in B cells; aberrant expression in circulation; differences in methylation status between discordant twins	encodes preproinsulin	[83–85, 87–89, 128]
<i>IL-2RA</i>	Increased methylation of the CpGs –373 and –456 sites	Involved in regulatory T cells	[86]
<i>amylin DNA</i>	Circulating <i>amylin</i> demethylation	Involved in satiety and inhibition of glucagon secretion	[90]
<i>FOXP3</i>	Hypermethylation in PBMCs and CD4 ⁺ cells	Involved in the regulation of T cell responses	[28, 91]
<i>TNF</i>	Hypermethylation in CD14 ⁺ cells	Encodes the inflammatory cytokine protein TNF	[127]
<i>TRAF6</i>	Hypermethylation in CD14 ⁺ cells	Involved in the NF-κB pathway	[127]
<i>CD6</i>	Hypermethylation in CD14 ⁺ cells	Has a vital role in T activation	[127]
<i>GAD</i>	Hypomethylation in CD14 ⁺ cells	Encodes GAD65, T1D autoantigen	[127]
<i>HLA-DQB1</i>	Hypomethylation in CD14 ⁺ cells	Involved in presenting peptides from extracellular proteins	[127]
<i>NFKBIA</i>	Hypomethylation in CD14 ⁺ cells	Participated in immune and proinflammatory responses	[127]
<i>HLA</i>	Differences in methylation status between twins	Involved in presenting peptides from extracellular proteins	[128]
<i>IL-2RB</i>	Differences in methylation status between twins	Involved in regulatory T cells	[128]
<i>CD226</i>	Differences in methylation status between twins	Mediates cell activation and differentiation with respect to immune cells	[128]
<i>MHC</i>	Differences in methylation status between discordant twins	Involved in presenting peptides from extracellular proteins	[129]
<i>BACH2</i>	Differences in methylation status between discordant twins	Regulates T cell differentiation	[129]
<i>INS-IGF2</i>	Differences in methylation status between discordant twins	Consists of the preproinsulin signal peptide	[129]
<i>CLEC16A</i>	Differences in methylation status between discordant twins	Associates with autoimmunity	[129]
<i>MAGI2</i>	Differences in methylation status between discordant twins	May link to autoimmune reactivity	[129]
<i>FANCC</i>	Differences in methylation status between discordant twins	??	[129]
<i>PCDHB16</i>	Differences in methylation status between discordant twins	May have a role in broad autoimmune processes	[129]

MVP methylation variable position, ?? unknown function

T1D de DNA metilasyonunun değiştirdiği genler

- Preproinsülin ekzositozu
- T hücre farklılaşması-
fonksiyonları
- İnflamatuar sitokin salınımı
 - GAD65 ekspresyonu
 - Otoimmünite genleri

Table 3 Alterations of histone modifications in autoimmune type 1 diabetes

Gene	Modification pattern	Functions	References
<i>HDAC</i>	Downregulation	Affects whole blood mononuclear cells	[97]
<i>HLA-DRB1</i>	H3K9 acetylation	Involved in presenting peptides from extracellular proteins	[98]
<i>HLA-DQB1</i>	H3K9 acetylation	Involved in presenting peptides from extracellular proteins	[98]
<i>H4</i>	Increased acetylated level	Involved in the protection against vascular injury in T1D	[99]
<i>CTLA4</i>	H3K9 methylation	Involved in the regulation of T cell responses	[103]
<i>NFκB-p65</i>	Enhanced H3K4 and reduced H3K9 methylation	Involved in the inflammatory responses	[104]

HDAC histone deacetylases

HİSTON MODİFİKASYONLARI

Beyond Genetics: What Causes Type 1 Diabetes

Zhen Wang¹ · Zhiguo Xie¹ · Qianjin Lu² · Christopher Chang³ · Zhiguang Zhou¹

Table 4 miRNA dysregulation in autoimmune type 1 diabetes

miRNA	Modification pattern	Functions	References
miR 326	Upregulation in peripheral blood lymphocytes	Targets VDR; Ets 1	[116]
miR 21	Downregulation in PBMCs; upregulation in destructive islets induced by inflammatory cytokines	??; involved in β cell dysfunction	[117, 120, 121]
miR 93	Downregulation in PBMCs	??	[117]
miR 146	Downregulation in PBMCs; higher expression in Tregs of T1D; upregulation in destructive islets induced by inflammatory cytokines	Correlated with ongoing islet autoimmunity; involved in β cell dysfunction	[118, 119, 121]
miR 510	Upregulation in Tregs	Involved in Treg cells	[119]
miR 342	Downregulation in Tregs	Involved in Treg cells	[119]
miR 191	Downregulation in Tregs	Involved in Treg cells	[119]
miR 34a	Upregulation in destructive islets induced by inflammatory cytokines	Involved in β cell dysfunction	[121]
miR 29 family	Upregulation in destructive islets induced by inflammatory cytokines	Involved in β cell dysfunction	[122]
miR 101a	Upregulation in destructive islets induced by inflammatory cytokines	Involved in β cell dysfunction	[123]
miR 30b	Upregulation in destructive islets induced by inflammatory cytokines	Involved in β cell dysfunction	[123]
miR 375	Upregulation in serum	A potential biomarker of β cell death	[124]
miR 25	Upregulation in serum	Associated with β cell function	[125]

PBMCs peripheral blood mononuclear cells, VDR vitamin D receptor, Ets-1 erythroblastosis virus E26 oncogene homolog 1, ?? unknown function

miRNA disregülasyonu
Lenfosit fonks
Sitokin salınımı
B h fonksiyonları

Table 1 Environmental factors affecting type 1 diabetes

Environmental factor	Description of evidence	References
Drugs	Pentamidine, alloxan, streptozotocin, vancomycin, and neomycin	[51, 52, 57]
Pollutants	Organochlorine pollutants including dioxins, the pesticide DDT, and polychlorinated biphenyls, and air pollutants are involved in T1D	[54–56, 58]
Foods	Risk factors being cow's milk and wheat gluten, the protective effects of breastfeeding and vitamin D	[59]
Stress	Induce T1D-associated autoimmunity and β cell stress	[60]
Infectious agents	Enterovirus, rotavirus, and cytomegalovirus lead to autoimmunity, and β cell damage	[61, 62]
Gut microflora	A defined microbial consortium attenuates T1D independent on MyD88 deficiency	[63–67]

ÇEVRESEL FAKTÖRLER



Type 1 diabetes 2

Environmental risk factors for type 1 diabetes

Marian Rewers, Johnny Ludvigsson

PRENATAL

Konj rubella

Maternal enterovirus enf

Sezeryan

Yüksek DA

İleri anne yaşı

Annenin sebzeden fakir beslenmesi

POSTNATAL

Entereovirus enf

Sık infeksiyon

Anormal mikrobiyom

Tahıl-köklü sebze-yumurta-inek sütüne

erken maruziyet

İnfanntın hızlı kilo alımı
Ciddi stres

İlerlemeyi hızlandıran fkt

Sık enteroviral inf

Hızlı büyüme

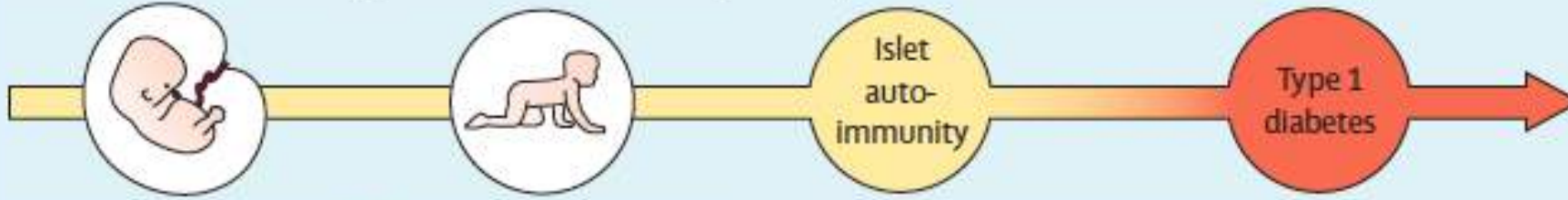
Fazla glukoz-früktoz alımı

Puberte

Steroid ted

İns direnci

Psikolojik stres



PRENATAL

koruyucu fkt

Maternal D vit alımı

POSTNATAL

koruyucu fkt

İlk ay probiyotik alımı

Omega-3 alımı

Katı gıdaların 4 aydan sonra as alırken eklenmesi

İlerlemeyi yavaşlatan

durumlar

bilinmiyor

Posttranslasyonel modifikasyonlar

Adacık proteinleri:

proinsulin

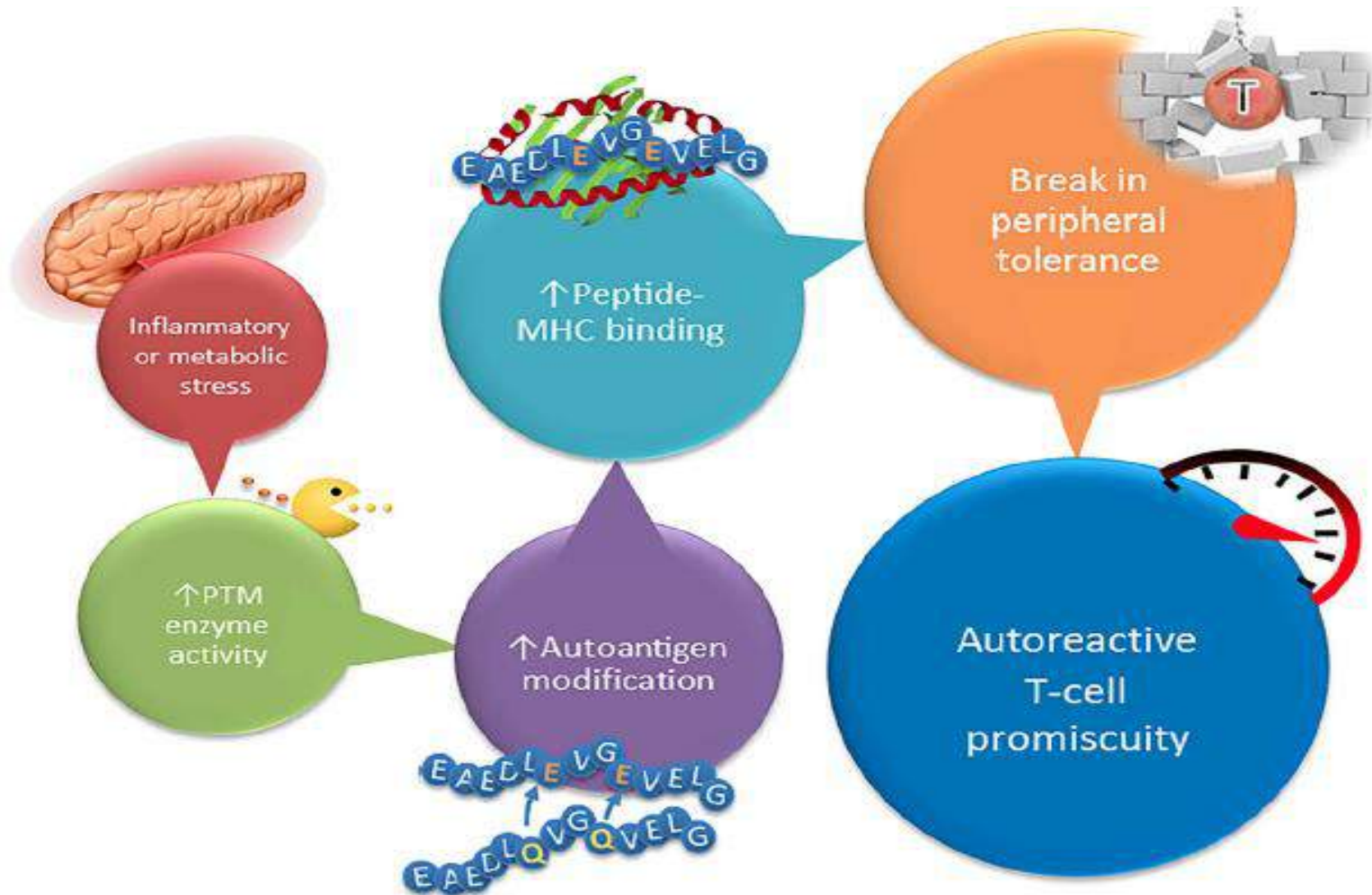
chromogranin A

islet amyloid polypeptide [IAPP]

GADP

Bu proteinlerde postranslasyonel modifikasyonlar ile yeni otoantijenlerin gelişebilir

HIP: hibrid insülin peptid



Where, How, and When: Positioning Posttranslational Modification Within Type 1 Diabetes Pathogenesis

Table 1 Posttranslational modifications in human autoimmune diseases

Type of modification	Antigen(s)	Relevance in autoimmune disease	References
Citrullination	Myelin basis protein (MBP), myelin proteolipid protein (PLP), P-selectin glycoprotein ligand 1 (PSGL-1)	Multiple sclerosis	[62, 63]
Methylation			[64, 65]
Palmitoylation			[66, 67]
Acetylation			[68, 69]
Sulfation			[70]
Deamidation	Gluten (gliadin)	Celiac disease	[71, 72]
Citrullination	Vimentin, vinculin, histones, apolipoproteins, fibrinogen, Ig	Rheumatoid arthritis	[73, 74]
Carbamylation			[75, 76]
Glycosylation			[75]
Deamidation			Preproinsulin, GAD65, collagen type II
Disulfide bridges	[6]		
Citrullination	[29]		
Oxidative modification	Beta2-glycoprotein 1	Antiphospholipid syndrome	[46, 47, 48•, 77]
Oxidative modification			[78, 79]
Sialylation			[80]
Phosphorylation	Cytoplasmic proteins (e.g. Ro/SSA, La/SSB, nucleosomal DNA, histones)	Systemic Lupus Erythematosus	[81]
Deimination			[82]
			[83]

Where, How, and When: Positioning Posttranslational Modification Within Type 1 Diabetes Pathogenesis

Proinsülin sentez ve yıkımını artıran sistemik faktörler

Diyette fazla glukoz alımı
İnsülin direnci
Kilo fazlalığı
Puberte
Stres
Sistemik enfeksiyonlar
inflamasyon

Lokal β -hücre faktörleri

β -hücre infeksiyonu
 β -hücre toksinleri
Reaktif oksijen türleri

β -hücrede ER stresi

Non-fonksiyonel protein sentezi
Proinsülin peptid yıkımında artış
Hibrid insülin peptid (HIP) sentezi

HIP ler HLA-DQ ve HLA-DR ile T h lerine yeni antijen olarak sunulur
 β -hücre otoimmünitesi devam eder

T1D risk altındaki

- Doğumdan klinik tanıya kadar izlem
- Tip 1 diyabetli aile üyesi olması
 - anne (%3)
 - baba (%5)
 - kardeşte (%8)
 - kardeşi 10 y dan önce tanı aldıysa %6
 - 10 y üzerinde tanı aldıysa %3

- HLA-DR3-DQ2 ve HLA-DR4-DQ8 haplotipleri riski çok artırıyor
- Antikor gelişimi ile T1D gelişimi arasındaki ilişki

Type 1 diabetes 1

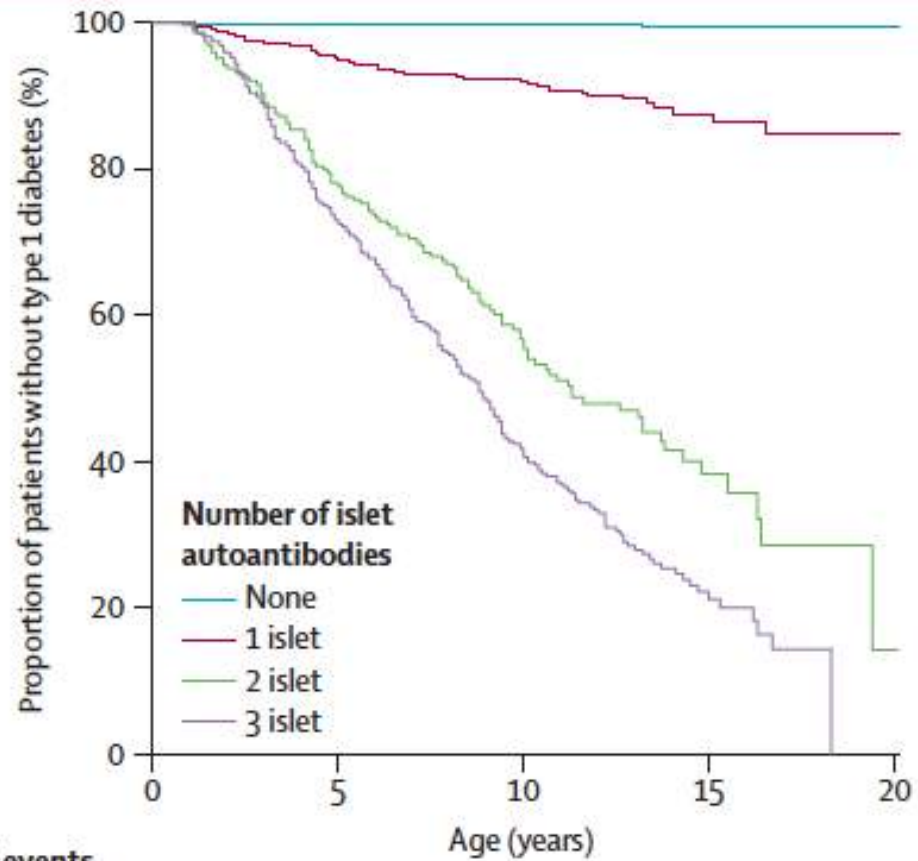
Genetic risk factors for type 1 diabetes

Flemming Pociot, Åke Lernmark

Type 1 diabetes is diagnosed at the end of a prodrome of β -cell autoimmunity. The disease is most likely triggered at an early age by autoantibodies primarily directed against insulin or glutamic acid decarboxylase, or both, but rarely



Lancet 2016; 387: 2331-39
See Editorial page 2264

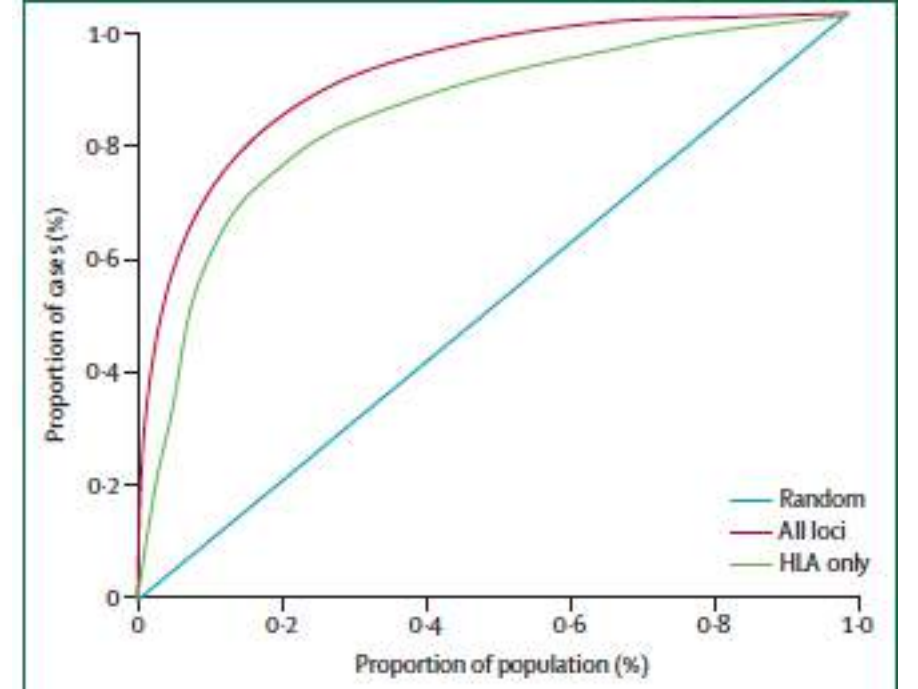


Number of events		Age (years)				
	0-5	5-10	10-15	15-20	20+	
3 islet	358	250	112	20	..	
2 islet	227	168	82	19	1	
1 islet	474	430	272	118	9	
None	12318	8875	5253	1161	44	

Insülin ve GAD antikor önemli
Antikor sayısı arttıkça risk artıyor

TEDDY - BABY DIAB - DIPP - Pre-POINT alışmaları

- HLA-DR-DQ genetic risk nedeniyle doğumdan itibaren izlenen çocuklar
- Çevresel faktörler, non-HLA genler
- 13 aydan küçüklerde sadece insülin ab pozitiflięi
- 40 aydan büyüklerde sadece GAD ab daha fazla



Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. JAMA 2013; 309: 2473-79.

Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, et al. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. Diabetologia 2015; 58: 980-87.

Review Article

Early signs of disease in type 1 diabetes

Moulder R, Lahesmaa R. Early signs of disease in type 1 diabetes.
Pediatric Diabetes 2016; 17 (Suppl. 22): 43–48.Robert Moulder and Riitta
Lahesmaa**Diyabet ön görme ve önleme projesi: Finnish Diabetes
Prediction and Prevention Project (DIPP):**

- 20 yılda HLADQB1 alleli taşıyan çocuklar 3-6 ay aralıklarla alınan kan serum ve gayta örnekleri saklanıyor
- 520 çocukta T1D gelişiyor ve 320 de insülin ab 3 y civarı saptanıyor
- Çoklu ab varsa 15 yılda diyabet gelişiyor
- 2-5% çocukta ab (-) iken T1D gelişiyor

PROTEOMİKS

T1D gelişen çocukta öz kompleman proteinlerinde değişiklik oluyor

**T1DM GELİŞTİREN ÇOCUKLARIN
KORD KANINDA GEN EKSPRESYONLARI
FARKLI**

Enterovirus infection of human islets of Langerhans affects β -cell function resulting in disintegrated islets, decreased glucose stimulated insulin secretion and loss of Golgi structure

M Hodik,¹ O Skog,¹ A Lukinius,¹ J M Isaza-Correa,² J Kuipers,² B N G Giepmans,² G Frisk¹

Coxsackievirus B ile enfekte h lerde insülin gen ekspresyonu azalıyor

Virüs partikülleri ve replikasyon kompleksleri sadece β h lerinde var

Enfekte olmayan β h de var

Glukagon ekspresyonu etkilenmiyor

Coxsackie-adenovirus receptor expression is enhanced in pancreas from patients with type 1 diabetes

M Hodik,¹ M Anagandula,¹ J Fuxe,² L Krogvold,² K Dahl-Jørgensen,² H Hyöty,^{1,4} L Sarmiento,⁶ G Frisk,¹ POD-V Consortium

Coxsackie-Adenovirus-reseptör geni prediyabetik ve T1D olguların pankreaslarında daha fazla eksprese oluyor

Glutensiz beslenme

Gliadin fragmanları β h den insülin sekresyonunu etkiliyor
Gluten intestinal bariyerden geçip pankreasta immün sistem ile etkileşip β h harabiyetini etkileyebilir

Doku transglutaminaz β h de sitozol-mitokondri-nükleus düzeyinde etkili tTG ilişkili deamidasyon adacıklarda yeni otoantijenler geliştirebiliyor

Svensson et al. SpringerPlus (2016) 5:994
DOI 10.1186/s40064-016-2641-3

SpringerPlus

RESEARCH

Open Access



Potential beneficial effects of a gluten-free diet in newly diagnosed children with type 1 diabetes: a pilot study

Jannet Svensson^{1*}, Stine Møller Sildorf¹, Christian B. Pipper², Julie N. Kyvsgaard¹, Julie Bøjstrup¹, Flemming M. Pociot¹, Henrik B. Mortensen¹ and Karsten Buschard³

Hindawi Publishing Corporation
Journal of Diabetes Research
Volume 2016, Article ID 2424306, 11 pages
<http://dx.doi.org/10.1155/2016/2424306>

Research Article

Large Gliadin Peptides Detected in the Pancreas of NOD and Healthy Mice following Oral Administration

Susanne W. Bruun,¹ Knud Josefsen,¹ Julia T. Tanassi,² Aleš Marek,^{3,4} Martin H. F. Pedersen,³ Ulrik Sidenius,² Martin Haupt-Jørgensen,¹ Julie C. Antvorskov,¹ Jesper Larsen,¹ Niels H. Heegaard,² and Karsten Buschard¹

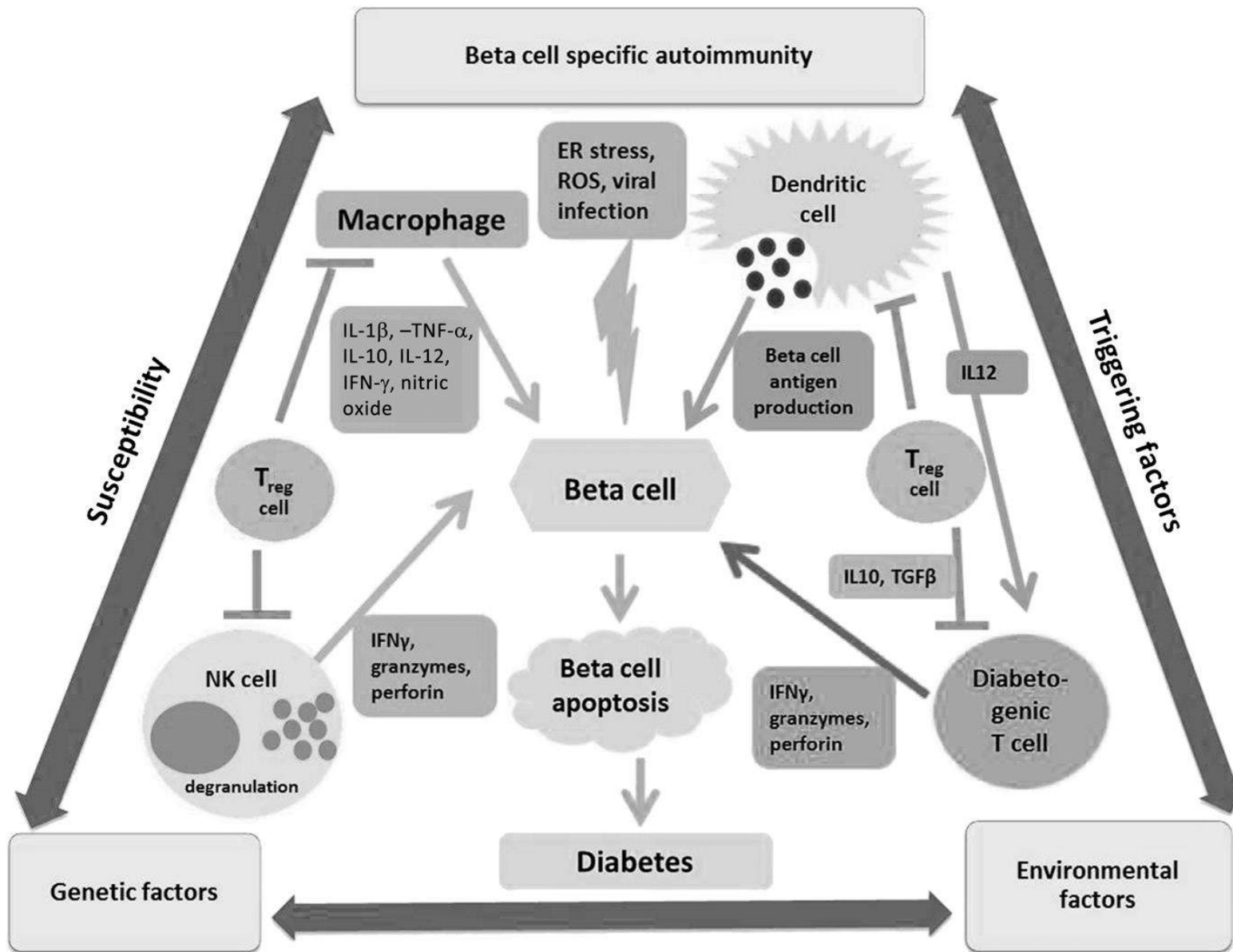


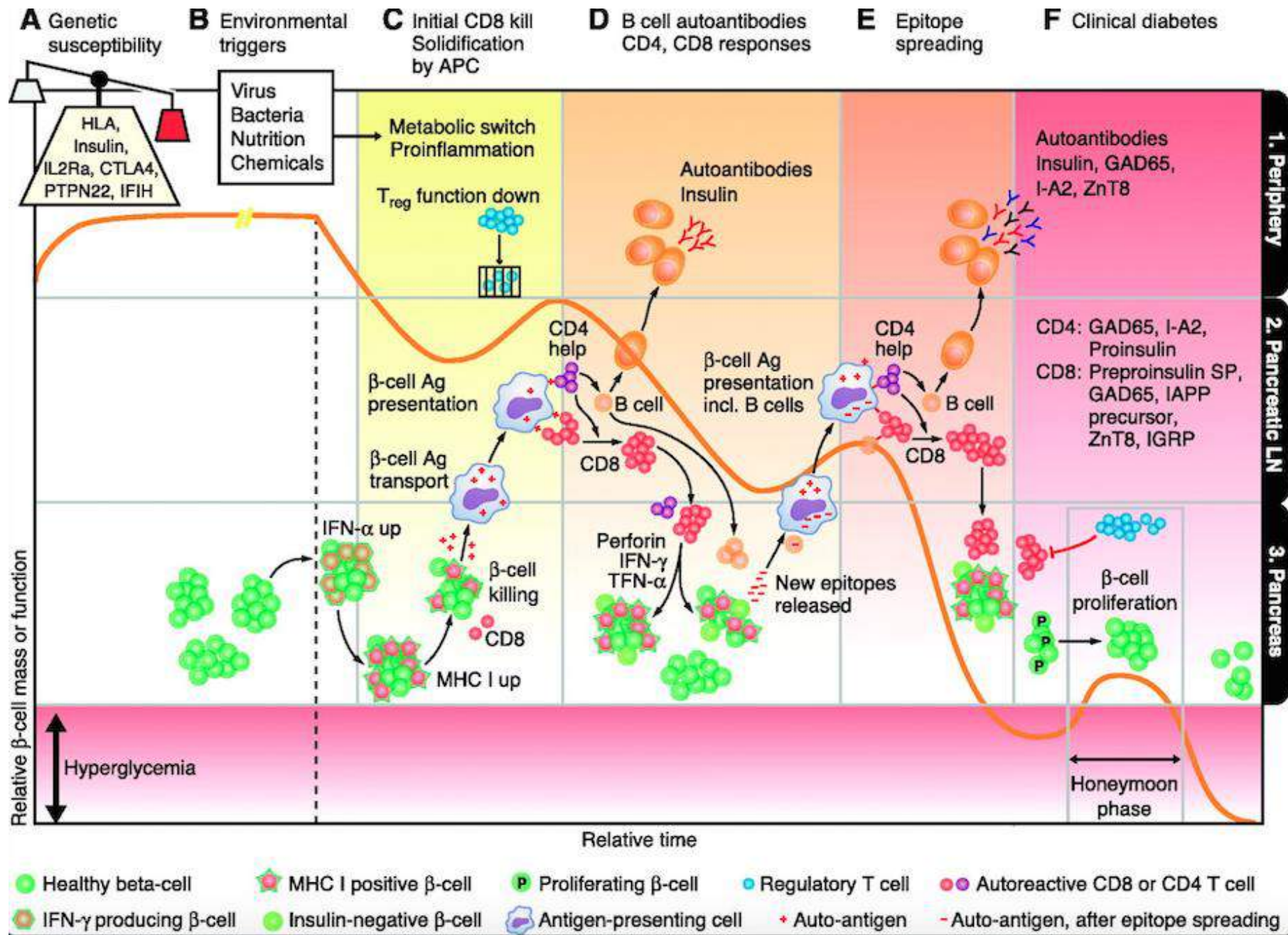
Glucose Driven Changes in Beta Cell Identity Are Important for Function and Possibly Autoimmune Vulnerability during the Progression of Type 1 Diabetes

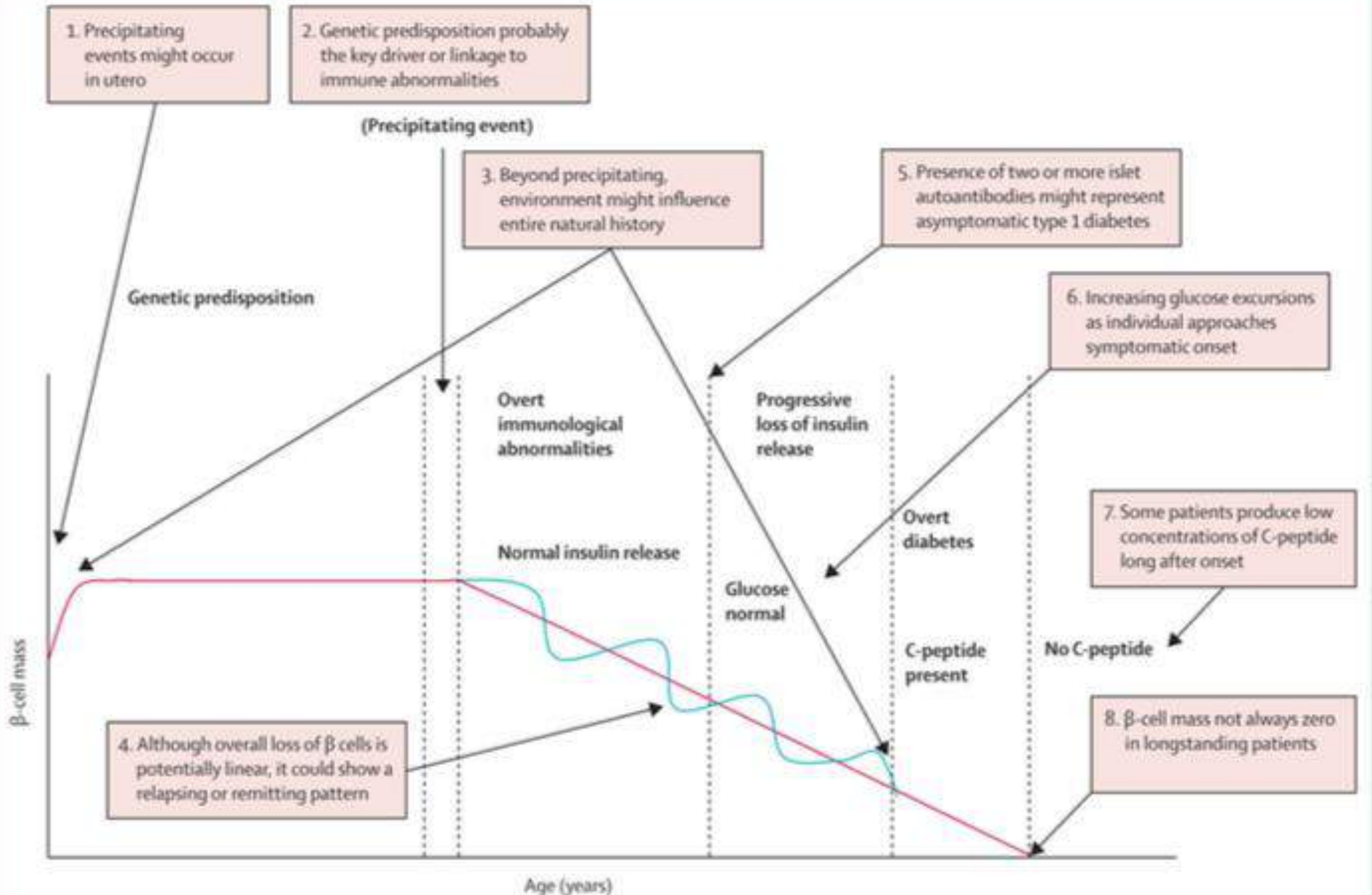
Gordon C. Weir and Susan Bonner-Weir*

Joslin Diabetes Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

- Glukoz düzeyi arttıkça beta h nin otoimmüniteye duyarlılığı da artıyor







GENETİK YATKINLIK

HLA INS CTLA4
PTPN2 PTPN22
IL2RA IFIH1
CAPSLIL7R
CLEC16a



ÇEVRESEL FAKTÖRLER

ilaçlar
kimyasallar
yiyecekler
stres
enfeksiyon
gut mikroflorası



EPIGENETİK MODİFİKASYONLAR

DNA metilasyonu
Histon modifikasyonu
miRNA disregulasyonu



Otoimmün cevaplar-Beta hücre harabiyeti



TIP 1 DİYABET



Sonuç olarak

T1D genetik ve çevresel faktörlerin etkilediği heterojen bir hastalıktır

Tedavide ilerleme sağlanabilmesi için

doğuştan ve adaptif immün cevabın anlaşılması

β hücrelerinin spesifik olarak hasarlanma nedenlerinin bulunması çok önemlidir

T1D sessiz safhada iken tanımlamak - hasarın ilerlemesini önlemek veya geri döndürmek halen önemli araştırma konularıdır

MEMLEKET İSTERİM

Memleket isterim
Gök mavi, dal yeşil, tarla sarı olsun;
Kuşların çiçeklerin diyarı olsun.

Memleket isterim
Ne başta dert, ne gönülde hasret olsun;
Kardeş kavgasına bir nihayet olsun.

Memleket isterim
Ne zengin fakir, ne sen ben farkı olsun;
Kış günü herkesin evi barkı olsun.

Memleket isterim
Yaşamak, sevmek gibi gönülden olsun;
Olursa bir şikâyet ölümden olsun.

Cahit Sıtkı TARANCI



Teşekkür ederim