

Innate immune activity is detected prior to seroconversion in children with HLA-conferred type 1 diabetes susceptibility

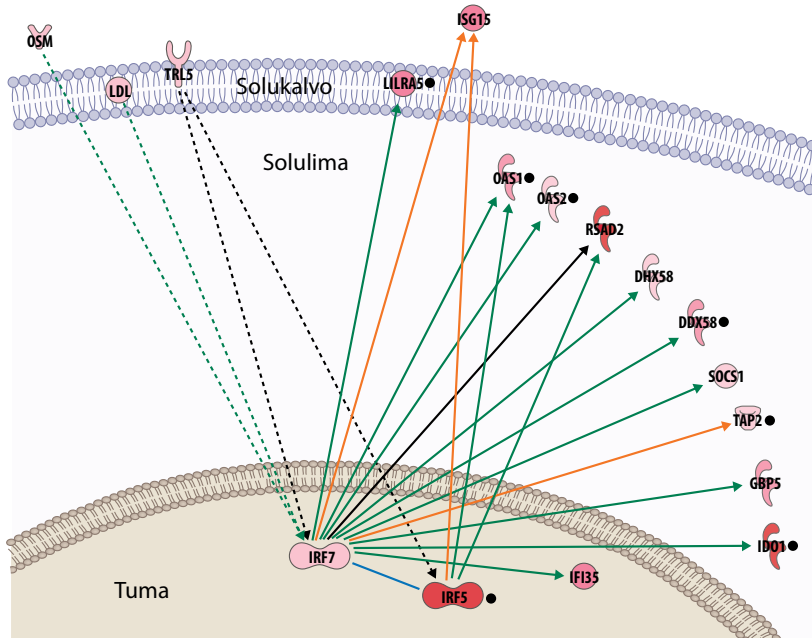
Henna Kallionpää^{1,2,3,*}, Laura L. Elo^{1,4,*}, Essi Laajala^{1,3,5,6,*}, Juha Mykkänen^{1,3,7,8}, Isis Ricaño-Ponce⁹, Matti Vaarma¹⁰, Teemu D. Laajala¹, Heikki Hyöty^{11,12}, Jorma Ilonen^{13,14}, Riitta Veijola¹⁵, Tuula Simell^{3,7}, Cisca Wijmenga⁹, Mikael Knip^{3,16,17,18*}, Harri Lähdesmäki^{1,3,5}, Olli Simell^{3,7,8}, Riitta Lahesmaa^{1,3}

Diabetes 2014, julkaistu verkossa 18.2.2014

Synnyynnäinen immunitetti aktivoituu tyypin 1 diabeteksen varhaisessa vaiheessa

Tyypin 1 diabetekselle ominaisten vasta-aineiden ilmeneminen merkitsee taudin etenemistä ja riskiä sairastua lähitulevaisuudessa. Jotta taudin kulkuun voitaisiin vaikuttaa ja pysäyttää sen edistymisen, on tavoitteena löytää sellaisia varhaisia merkkejä, jotka kuvastavat autoimmunireaktion käynnistymistä haiman insuliinia tuottavia beetasoluja vastaan.

Tutkimuksessa paljastui nyt ensimmäistä kertaa, että synnyynnäisen immunitetin viestintäreitit ja transkriptiotekijät aktivoituvat jo ennen ensimmäisten diabetekselle ominaisten autovasta-aineiden ilmaantumista. Tulokset valottavat tyypin 1 diabeteksen syntymekanismia sekä tarjoavat uusia ehdokkaita lisäntyneen sairastumisriskin määrittämiseksi sekä



KUVA. IRF-transkriptiotekijöiden ohjaama geeninsäätelyverkko aktivoituu jo varhain immuunijärjestelmän soluissa lapsilla, joille ilmaantuu diabetekselle ominaisia vasta-aineita. Genotyyppitys paljasti, että geneettinen variaatio vaikuttaa mm. monien interferonivasteen geenien ilmenemiseen ja yksilöllisiin eroihin elimistön puolustusmekanismien aktivoitumiskyvyssä. Transkriptionaalinen säätely on merkitty vihreillä, promoottoriin sitoutuminen oransseilla ja monitasoinen säätely mustilla nuolilla. Mustalla pallolla on merkitty ne geenit, joissa geenialueen yhden nukleotidin polymorfismin (SNP) havaittiin vaikuttavan geenin ilmenemiseen (cis-eQTL).

taudin varhaiseksi toteamiseksi ja sen aktiivisuuden mittaamiseksi.

Genominlaajuisella mikrosirutekniikalla tutkitut seurantaverinäytteet oli kerätty kansallisessa Tyypin 1 diabeteksen ehkäisy ja ennustaminen (DIPP)-projektissa. Taudin etenemiselle tyypilliset muutokset löydettiin vertaamalla lasten, joiden tauti eteni, sekä terveinä pysyneiden lasten veren soluissa ilmeneviä geenejä seurantanäytteissä. Keskeisin löydös oli synnynnäisen immunitetin, erityisesti tyypin 1 interferonivasteen, aktivoituminen jo varhain, ennen ensimmäisten vasta-ainesten ilmaantumista. Interferonivasteen voivat käynnistää virusinfektiot (esimerkiksi enterovirukset), bakteerit (esimerkiksi suoliston bakteerikannan muutokset) tai jonkin muun häiritsevän tekijän seurauksena syntyvät tuotteet. Saksalaisten lasten näytteistä tehdyssä tutkimuksessa on osoitettu myös, että interferonivastegeenin varhainen aktivoituminen on yhteydessä äskettäin sairastettuun ylähengitystieinfektioon.

Jatkotutkimusten tavoitteena on selvittää, mikä käynnistää vasteen ja mikä sen merkitys on taudin patogeneesissa sekä tutkia, voidaan-ko uusia merkkikandidaatteja käyttää tulevaisuudessa muun muassa taudin varhaiseksi toteamiseksi. ■

¹Turun biotekniikan keskus, Turun yliopisto ja Åbo Akademi; ²Turku Doctoral Programme of Biomedical Sciences; ³Suomen Akatemian Molekylaarisen systeemi-immunologian ja fysiologian huippuyksikkö; ⁴Biomatematiikan tutkimusryhmä, Matematiikan laitos, Turun yliopisto; ⁵Tietojenkäsittelytieteen laitos, Aalto-yliopisto, Espoo; ⁶The National Graduate School in Informational and Structural Biology, Turku; ⁷Lastentautioppi, Turun yliopisto; ⁸Lasten ja nuorten klinikka, Tyks; ⁹Department of Genetics, University of Groningen, University Medical Centre, Groningen, Hollanti; ¹⁰Signaalinkäsittelyn laitos, Tampereen teknillinen yliopisto; ¹¹Virologia, Lääketieteen yksikkö, Tampereen yliopisto; ¹²Fimlab laboratoriot, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri, Tampere; ¹³Immunogenetiikan laboratorio, Turun yliopisto; ¹⁴Kliinisen mikrobiologian yksikkö, Itä-Suomen yliopisto, Kuopio; ¹⁵Lastentautien klinikka, Oulun yliopisto ja OYS; ¹⁶Lastenkliniikka, Helsingin yliopisto ja HYKS; ¹⁷Folkhälsanin tutkimuskeskus, Helsinki; ¹⁸Lastentautien poliklinikka, TAYS.

*Samanarvoinen osuus työhön