

Az 1-es típusú diabetes genetikája: jelen és jövő

Lukács Krisztina dr. ■ Pánczél Pál dr. ■ Hosszúfalusi Nóra dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, III. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Az elmúlt évtizedek genetikai kutatásának nagy része a gyakori betegségekre irányult, így jelentős eredmények születtek az 1-es típusú diabetes genetikai hátterének feltérképezésében is. A klasszikus kapcsoltági vizsgálatok és a modern, genomszintű asszociációs vizsgálatok felhasználásával igazolták, hogy a genetikai faktorok jelentik a béta-sejt elleni autoimmunitás primer kockázati tényezőit, míg a betegségirányú progressziót feltehetőleg a genetikai tényezők, az epigenetikai módosulások génexpresszióra gyakorolt hatása és a környezeti hatások együttesen váltják ki. Az új rendszerbiológiai koncepció pedig a teljes genomszűrés, a finom térképezés és a génexpressziós vizsgálatok adatai alapján alkotott biológiai hálózatok révén segíthet az immunmediált béta-sejt-pusztulás alapjául szolgáló mechanizmusokat megérteni, és ezáltal célzott prevenció és terápiás stratégiákat kifejleszteni. Ebben a cikkben összefoglaljuk a béta-sejt elleni autoimmunitást elindító (azaz az etiológiát meghatározó) genetikai faktorokra és az autoantitesttel bíró egyénben a klinikai progresszióért (azaz a patogenezisért) felelős genetikai és epigenetikai tényezőkre vonatkozó legújabb kutatási eredményeket.

Orv Hetil 2017; 158(44): 1731–1740.

Kulcsszavak: 1-es típusú diabetes, genetikai faktorok, epigenetikai tényezők, patogenezis, rendszerbiológia

Genetics of type 1 diabetes: present and future

Over the past decades the majority of genetic research focused on common diseases, and remarkable results were obtained for exploring the genetic background of type 1 diabetes. The classic linkage analyses and the modern genome-wide association studies demonstrated that the genetic background is the primary risk factor for beta-cell autoimmunity while the progression to clinical onset could be triggered by the genetic factors, epigenetic modifications of gene expression and environmental factors together. The new system biology concept can help to understand the mechanisms underlying the immune-mediated beta-cell destruction by generating networks based on data from whole genome scans, fine mapping and gene expression studies to develop targeted prevention and therapeutic strategies. In this paper, we discuss the present understanding of genetic factors which could initiate beta-cell autoimmunity (i.e. define the aetiology) and the genetic and epigenetic factors which might contribute to the progression to clinical disease in individuals with autoantibodies (i.e. define the pathogenesis).

Keywords: type 1 diabetes, genetic background, epigenetics factors, pathogenesis, system biology

Lukács K, Pánczél P, Hosszúfalusi N. [Genetics of type 1 diabetes: present and future]. *Orv Hetil.* 2017; 158(44): 1731–1740.

(Beérkezett: 2017. augusztus 19.; elfogadva: 2017. szeptember 18.)

Rövidítések

ASP analysis = (affected sib pair analysis) beteg testvérpár vizsgálata; CNV = (copy number variation) kópiaszám-variáció; DNA/DNS = (deoxyribonucleic acid) dezoxiribonukleinsav; GADA = (glutamic acid decarboxylase autoantibody) gluta-

minsav-dekarboxiláz elleni autoantitest; GWAS = (genome-wide association study) genomszintű asszociációs vizsgálat; HIP = (hybrid insulin peptide) hibrid inzulinpeptid; *HLA* = (human leukocyte antigen) humán leukocyt-antigén; IAA = (insulin autoantibody) inzulin elleni autoantitest; IA-2A =

Az *Orvosi Hetilap* alapításának 160. évében, a Szerkesztőség felkérésére készült tanulmány.

(tyrosine phosphatase-related islet antigen 2 autoantibodies) tirozin-foszfátáz-szerű protein elleni antitestek; *INS* = (insulin gene) inzulingén; *MODY* = (maturity onset diabetes of the young) fiataloknál jelentkező felnőtt diabetes; *NOD*-egér = (non-obese diabetic mouse) nem elhízott cukorbeteg egér; *PTM* = (posttranslational modification) poszttranszlációs módosulás; *QTL* = (quantitative trait loci) mennyiségi jelleg meghatározó locusok; *RNA/RNS* = (ribonucleic acid) ribonukleinsav; *SNP* = (single nucleotide polymorphism) egypon- tos nukleotid-polimorfizmus; *T1DGC* = (Type 1 Diabetes Genetics Consortium) 1-es típusú Diabetes Genetikai Konzorcium; *ZnT8A* = (zinc transporter 8 autoantibody) cinktransz- porter-8 elleni autoantitest

Az 1-es típusú diabetes multifaktoriális betegség, kialakulása genetikai, epigenetikai és környezeti faktorok komplex kölcsönhatásának eredménye. Öröklődése poligénes, azaz a genetikai fogékonyságot nagyszámú gén additív hatása határozza meg. A klinikai gyakorlatban azt tapasztaljuk, hogy az újonnan diagnosztizált 1-es típusú cukor- betegeknek csak 10–15%-ban pozitív a családi anamnézis, vagyis a sporadikus esetek száma jóval meghaladja a fami- liáris esetekét. Azt, hogy mégis ez az egyik leginkább öröklődő gyakori betegség, alátámasztja az általános po- pulációs rizikóhoz képest az 1-es típusú diabeteses csa- ládba született gyermek életre szóló, jelentősen emelke- dett betegségkockázata, és az ikervizsgálatok alapján becsült örökölhetőség mértéke, ami a kétpetéjű ikrek 8%- os rizikójával szemben az egypetéjű ikreknél észlelt 40– 70%-os konkordancia alapján az autoimmun betegségek között messze a legnagyobb. Az 1-es típusú cukorbeteg- ség penetranciáját azonban a dinamikusan változó kör- nyezeti faktorok (például vírusinfekciók, táplálkozási té- nyezők) olyan jelentősen képesek befolyásolni, hogy a jelenleg észlelhető évi 3–5%-os átlagos incidencianöveke- désért nagyrészt ezeket tartjuk felelősnek. Mégis elsősor- ban a genetikai háttér részletes feltérképezésétől várjuk azt, hogy a patogenezis jobb megértése révén potenciáli- san új megelőzési és kezelési lehetőségeket tár fel [1–3].

Az 1-es típusú diabetes genetikai faktorai

Az utóbbi években a komplex betegségek kialakulását döntően két genetikai koncepcióval próbáltuk magyaráz- ni, a „gyakori betegség–gyakori variáns” elmélet szerint sok, kis hatékonyságú, míg a „gyakori betegség–ritka va- riáns” szerint kevés, közepes vagy magas penetranciájú allélvariáns határozza meg a genetikai hátteret. A két el- térő elképzelés nem pusztán elméleti vita, hiszen bizonyí- tásuk különböző diagnosztikai stratégiát igényel. A ritka variánsok kapcsoltsági analízissel (linkage analysis) vagy a teljes genom új generációs szekvenálásával (new genera- tion sequencing), a gyakori variánsok pedig genomszintű asszociációs vizsgálattal (genome-wide association study – GWAS) fedezhetők fel a legeredményesebben. Az 1-es típusú diabetes genetikai hátterének felderítésében mind- három módszernek jelentős szerep jut.

Major genetikai determináns – humán leukocyta-antigén (*HLA*) rendszer

Bár a kapcsoltsági vizsgálat elsősorban a monogénes dia- betesformák (például maturity onset diabetes of the young – *MODY*) esetén sikeres stratégia, az 1-es típusú diabetes és a humán leukocyta-antigén-rendszer kapcsolatát mégis ezzel a klasszikus géntérképezési módszerrel igazolták az 1970-es évek elején [4]. Az egyik nagy ge- netikai konzorcium, a *T1DGC* (Type 1 Diabetes Genet- ics Consortium) által a közelmúltban közzétett, eddigi legnagyobb és legrobusztusabb kapcsoltsági analízis to- vábbra is csak a két legjelentősebb és legrégebben ismert locusra, a *HLA* és az inzulingénre (*INS*) vonatkozóan igazolt genomléptékű szignifikáns kapcsolatot, ami me- gerősíti azt a teóriát, hogy a betegség hajlamot a *HLA*- génrégióknak és a látszólag véletlenszerűen szelektált minor gének egy csoportjának együttes hatása adja [5].

Jelenlegi ismereteink szerint a *HLA*-régió (6p21.3) legalább 50%-ban határozza meg az 1-es típusú cukorbe- tegség iránti fogékonyságot, ebben a rendkívül polimorf II. osztályú *DQB1*, *DQA1* és *DRB1* gének specifikus haplotípus-kombinációi játszzák a legfontosabb szerepet, amelyek az antigénkötés stabilitását és a T-sejt-receptor- hoz való kötődés erőssége révén a T-lymphocyták aktivá- cióját befolyásolva a nagyon nagy rizikójútól a protektív- vig terjedően szabják meg a kockázat mértékét [1].

A *T1DGC* elvégezte a 6p21.3 génrégió finom térké- pezését is, amely során több mint 3000 *SNP*-t (single nucleotide polymorphism, egypon- tos nukleotidpolimor- fizmus) és 66 mikroszatellita-markert genotipizáltak több ezer, beteg testvérpárral rendelkező, úgynevezett *ASP*- (affected sib pair) család esetén, ezzel létrehozva a ma elérhető legnagyobb *HLA*-alapú adatbázist [6]. Az eredmények több ponton módosították az 1-es típusú diabetes és a *HLA*-rendszer kapcsolatáról alkotott korábbi elképzeléseinket. Bizonyítást nyert, hogy a *DR-DQ* régiótól függetlenül más génrégiókban, a szintén II. osztályba tartozó *DPB1* és az I. osztályba tartozó *HLA-B* és *A* régióban is található járulékos védő (például *DPB1*0402*, *B*5701*, *A*1101*) és hajlamosító allélek (például *DPB1*0301*, **0202*, *B*3906*, *A*2402*), sőt az immunválasz regulációjában szerepet játszó III. osztályú gének (például *NOTCH4*, *MSH5*, *LTA*), illetve egyes mikroszatelliták (*D6S2773*, *DG6S185*, *D6S2889*) is nö- velhetik a betegség kialakulásának kockázatát [7]. A leg- fontosabb változás mégis az, hogy míg hagyományosan a *HLA*-rendszer szerepét az 1-es típusú diabetes etiológájában a *DR-DQ* molekulák révén a centrális immunto- leranciában és az antigén-prezentációban láttuk, ma úgy gondoljuk, hogy a béta-sejt maga is aktív és legalább ilyen meghatározó szereplője a *HLA*-gének adta fogé- konyságnak. Ezt támasztja alá, hogy az 1-es típusú dia- betes betegek béta-sejtjein következetesen kimutatható a *HLA* I. osztályú gének hiperexpressziója, ami az immunmediált béta-sejt-pusztulás szempontjából fon-

tos, hiszen az immunsejtek a *HLA* I. osztályú gének közvetítésével is aktiválhatók [8].

Az elmúlt években számos vizsgálat igazolta, hogy a magas kockázatú *HLA*-génvariánsok új diabeteses esetek kialakulásához való hozzájárulása folyamatosan csökken, ez különösen az ötéves életkor előtt diagnosztizált betegcsoportban kifejezett, ahol a korábban protektív *HLA*-genotípusok védőhatásának mérséklődése is kimutatható. Ebből arra következtethetünk, hogy az 1-es típusú diabetes incidenciája elsősorban az erőteljesebb környezeti hatások okozta penetranciaváltozás miatt növekszik, és nem a hajlamosító genotípusok „terjedése” miatt. Ez a kritikusan fontos megállapítás azt sugallja, hogy egyre kisebb genetikai terheltség elegendő az 1-es típusú diabetes kialakulásához és a jövőben az incidenciát további emelkedése várható [9–12].

Minor genetikai faktorok

A nagy teljesítményű genotipizálási technológiák gyors fejlődése új távlatokat nyitott a komplex betegségek kis potenciálú, de nagy gyakoriságú hajlamosító variánsainak azonosításában. A GWAS során alkalmazott DNS-chip- vagy microarray-technológia lényege, hogy egy üveg- vagy műanyag hordozóra több százezer ismert oligonukleotidszekvenciát aplikálnak és erre vizik rá a betegmintákból származó jelzett nukleinsavdarabokat. A lemezhez kötődött, jelzett nukleotidok nagy felbontású leolvasása után a jelek intenzitásából becsülhető, hogy az adott szekvencia a beteg mintájában előfordult-e vagy sem. A GWA-vizsgálatok a „gyakori betegség–gyakori variáns” hipotézisen alapulnak, a tesztelt SNP-k azonban gyakran nem a tényleges ok-okozati genetikai variánsok, hanem azt a régiót jelölő locusok, ahol a valódi ok-okozati variáns elhelyezkedik, ezért kiemelten fontos az azonosított locusok replikációja családalapú vizsgálatokban [13]. Ahhoz azonban, hogy a kiszűrt genetikai variánsok pozitív eredményt adjanak, a hipotézisvizsgálatok tesztelése során is igen nagyszámú vizsgálati alanyra van szükség, amit leginkább a genetikai konzorciumok több ezer mintaszámú vizsgálatai tudnak teljesíteni. Az általuk közzétett eredmények szerint eddig 58 génregió mutató az 1-es típusú diabetezzel genom szintű asszociációt, ebből 50 jelölt gént már azonosítottak is [14]. A siker azonban látszólagos, a GWAS-adatok metaanalízise és az SNP-profil-alkotási vizsgálatok ugyanis arra utalnak, hogy 100-nál is több génvariánsal lehet statisztikailag szignifikáns az összefüggés, igaz, ezek többsége valószínűleg nem oki variáns [15–17]. A még merészebb becslések a GWA-vizsgálatok által azonosított polimorfizmusoktól 100 kilobázisnyi távolságon belül valamennyi gént figyelembe veszik, így a potenciális okozati gének teljes száma az 1000-et is elérheti [18].

Érdekes azonban tisztában lennünk azzal, hogy ezeknél a minor géneknél a rizikóallélek gyakorisága a betegekben csupán 1–5%-kal haladja meg az egészséges kontrollokban megfigyelt gyakoriságot, így a kockázati

arányt mutató esélyhányadosuk 2,38 (*INS*) és 1,05 (*SMARCE1*) között változik, ami egyenként igen kis genetikai rizikót jelent [15]. Érdekes megfigyelés, hogy egyes minor locusok jelentette kockázat az ASP-családokban, ahol a nagy kockázatú *HLA*-gének feldúsulnak, kisebbnek mérhető a sporadikus esetekhez képest [15]. Például az *IL-12* jelátviteli útvonalban és a T-sejt-aktivációban szerepet játszó *TCF7* gén csak a legerősebb hajlamosító hatású *HLA-DR3-DQ2/DR4-DQ8* genotípust nem hordozó egyénekben asszociálódik az 1-es típusú diabetezzel [19]. Ez egyrészt tovább nehezíti a minor gének azonosítását, másrészt ma még jórészt ismeretlen biológiai jelentőségű gén–gén kölcsönhatásokra hívja fel a figyelmünket. Tovább bonyolítja a helyzetet, hogy miként azt munkacsoportunk is igazolta, bizonyos esetekben a béta-sejt-proliferációt és inzulinszekréciót nem autoimmun mechanizmussal befolyásoló, alapvetően 2-es típusú diabetezre hajlamosító gének (például *TCF7L2*) is szerepet játszhatnak az autoimmun diabetesformák patogenezisében [20].

Az összes minor génvariáns részletes jellemzése túlmutat ennek az összefoglalónak a céljain, ugyanakkor a GWAS-eredmények elemzéséből számos általános következtetés levonható:

- A legfontosabb megállapítás, hogy a GWA-vizsgálatok megerősítették azt a meggyőződést, miszerint az 1-es típusú diabetes autoimmun betegség, amelynek fő genetikai determinánsa a *HLA*-génregió, hiszen a nagyszámú teljesgenom- és kandidánsgén-vizsgálat során sem sikerült további major génhatást kimutatni.
- Lényeges felismerés, hogy a felderített minor gének többsége az immunválaszban játszik szerepet, és legalább 50%-uk (például *CTRB1/2*, *IFIH1*, *GLIS3*, *PTPN2*) az immunsejtek mellett a béta-sejtekben is expresszálódik, azaz az 1-es típusú diabetes iránti genetikai fogékonyság egyszerre befolyásolja az immunrendszert és a béta-sejt-funkciót [8]. A béta-sejtekben genetikailag szabályozott, a diabetes kialakulása szempontjából kulcsfontosságú patogenetikai útvonalak a veleszületett immunitáshoz és a vírusellenes aktivitáshoz kapcsolódnak, amelyekben a citoplazmában a virális RNS-t felismerő receptorokat kódoló (*MDA5*, más néven *IFIH1*), a proapoptotikus ingerekre való érzékenységet és ezáltal a béta-sejt-fenotípust meghatározó (például *GLIS3*), illetve az interferon-I regulátorait kódoló gének (például *PTPN2*, *USP18*) szerepe már bizonyított. Ezek a megfigyelések megerősítik azt a feltételezést, hogy az 1-es típusú diabetes korai patogenezisében párbeszéd zajlik az immunrendszer és a hasnyálmirigy béta-sejtjei között. Feltehetően ezt a kommunikációt befolyásolják az immunrendszer és/vagy a béta-sejtek szintjén expresszált gének polimorfizmusai, hatásuk pedig a környezeti ingerekre (például vírusfertőzésekre) adott nem megfelelő válaszban nyilvánulhat meg [21, 22] (*I. táblázat*).
- Érdekes észrevétel, hogy a GWA-vizsgálatokkal azonosított SNP-k több mint 75%-át a gének fehérje-

1. táblázat | A genetikai, epigenetikai és környezeti faktorok kölcsönhatása az 1-es típusú diabetes patogenezisében

Genetikai faktorok		Epigenetikai hatások			Környezeti tényezők	
Major	Minor	DNS-metiláció	Hisztionmodifikáció	Mikro-RNS-diszreguláció	Szisztémás	Lokális
HLA II. osztály: <i>DQB1, DQA1, DRB1, DPB1</i> HLA I. osztály: <i>HLA-B, HLA-A</i> HLA III. osztály: <i>NOTCH4, MSH5, LTA</i>	<i>INS, CTLA4, PTPN2, PTPN22, IL-2RA, IFIH1, CAPSLIL7R, CLEC16A</i> stb.	<i>UNC138, INS, IL-2RA, FOXP3, TNF, TRAF6, CD6, GAD2, HLA-DQB1, NFKBLA</i> stb.	<i>HDAC, HLA-DRB1, HLA-DQA1, HA, CTLA4, NFκB-p65</i> stb.	miR-326, miR-21, mi-R-93, miR-146, miR-510, miR-342, miR-191, miR-34a stb.	Infektív ágensek Diétás tényezők Toxinok Bélmikroflóra Stressz	Béta-sejt-infekció Béta-sejt-toxin Reaktív oxigén-gyökök
Immunrendszeri hatás						
Megváltozott antigénkötési stabilitás ↑T-sejt-aktiváció Autotolerancia elvesztése		Megváltozott antigén-prezentáció Immundiszreguláció Autoreaktív T-sejt-válasz			A HIP neoantigének a HLA-DQ és -DR molekulák segítségével prezen-tálódnak a T-sejt-receptorok felé	
Autoimmun válasz a béta-sejtek ellen						
Béta-sejt-hatás						
↑HLA I. molekulák expressziója Megváltozott béta-sejt-fenotípus ↑Érzékenység a proapoptotikus ingerekre Megváltozott inzulinszintézis és -expresszió		↑Béta-sejt-destrukció Béta-sejt-diszfunkció Megváltozott „kommunikáció” a béta-sejtek között, illetve a béta-sejtek és az immunsejtek vagy más szigetsejt-típusok között ↑HIP-szintézis (neoantigén-képződés) Metabolikus memória			↑Béta-sejt endoplazmatikus reticulum stressz ↑Nem funkcionáló proteinek szintézise ↑Proinzulinféherje-degradáció ↑HIP-szintézis (neoantigén-képződés)	
Ismétlődő insulinitis						
1-es típusú diabetes						

A táblázat az [1], a [2] és a [31] referencia felhasználásával készült.

kódoló szekvenciákon kívüli, funkcionális szabályozó-elemeinek területére (intronjába, up- vagy downregulációs régiójába) térképezték. Úgy tűnik tehát, hogy az 1-es típusú diabetezzel asszociált génvariánsok nagy része fehérjeszekvenciák kódolása helyett a gén-expressziót modulálja. Más polimorfizmusok a béta-sejtek posztranszlációs modifikációt szabályozó génjeiben található. Ezek a gének a fehérjék polipeptidláncainak módosítása révén a végső fehérjetermék kialakulását szabályozzák, a hajlamosító variáns hordozása pedig olyan antigén-potenciállal bíró peptid-neoepitopok kialakulásához vezethet, amelyek a HLA I. és II. molekulák számára prezentálódva elindíthatják az autoimmun folyamatot [22].

- Ezek a megfigyelések azt sugallják, hogy 1-es típusú diabetesben a béta-sejt-diszfunkció és sejtihal megindulásához csak néhány jelentős, genetikailag szabályozott, a veleszületett immunitással és vírusellenes aktivitással, illetve a béta-sejt-fenotípussal és proapoptotikus stimulusokra való érzékenységgel kapcsolatos útvonal járul hozzá. A betegség klinikai heterogenitása nem mond ennek ellent, hiszen az az egyéni rizikóprofilok és a különböző környezeti tényezők eltérő expozíciójának kombinációjával magyarázható. Míg egyes betegeknél a túlzott veleszületett immunválasz érvényesül, másoknál a béta-sejtek lehetnek rendkívül érzékenyek az immunmediált apoptózisra. Ez egyben

felveti a jövőben a genetikai háttértől függően eltérő intervenciós és/vagy terápiás stratégiák alkalmazásának lehetőségét is [22].

Hiányzó örökölhetőség (missing heritability)

Becslések szerint az eddig azonosított nagyszámú génvariáns az 1-es típusú diabetes örökölhetőségének közel 80–85%-át képes magyarázni, ami lényegesen nagyobb arány a többi komplex betegséghez képest, de még így sem lehet sem a sporadikus esetek, sem a családi öröklés tekintetében a genetikai kockázatot pontosan megjósolni [22]. Ennek és a „hiányzó” örökölhetőségnek számos oka lehet.

Az örökölhetőség (heritabilitás) mértékének túlbecslése

A multifaktoriális betegségek örökölhetőségének mértékére általában iker- vagy családvizsgálatokból következtetünk, ahol a nagy kockázatú HLA-gének előfordulása jóval gyakoribb. Ezért több szakértő a betegség „mesterséges” feldúsulása nélküli, független populációkra vonatkozó eset-kontroll vizsgálatok eredményének elfogadását javasolja [23].

Ritka vagy közepes gyakoriságú variánsok

Mivel a GWAS csak az olyan gyakori variánsokat képes felismerni, amelyek minor allélfrekvenciája meghaladja az 5%-ot a populációban, létezhetnek még olyan fel nem ismert, ritka vagy közepes gyakoriságú, de jelentős biológiai hatású variánsok, amelyek a hiányzó örökölhetőség további részére jelentenek magyarázatot [23, 24].

Szerkezeti polimorfizmusok, kópiaszám-eltérések

Ma már tudjuk, hogy két egyén között a legjelentősebb genetikai különbséget nem az SNP-k, hanem a genom nagyméretű strukturális polimorfizmusai, a kópiaszám-variációk (copy number variation – CNV) eltérései jelentik, amelyek szintén betegségre hajlamosító variánsként szerepelhetnek [23]. Mivel azonban egy nemrégiben közzétett tanulmány mindössze két, az 1-es típusú diabetezzel kapcsolódó CNV-locust tudott azonosítani (a *HLA*-gén régióban a CNVR2845.46-ot és a 17q kromoszómán a CNV7113.6-ot), nem tartjuk valószínűnek, hogy a gyakori kópiaszám-variációk a hiányzó örökölhetőség jelentős részét magyaráznák [25].

Szülői eredetű hatások (parent-of-origin effects)

Ismert jelenség, hogy 1-es típusú diabetesben az utódok kockázata nagyobb beteg apa, mint beteg anya esetén (5% vs. 3%). Feltehetőleg ennek hátterében az epigenetika mechanizmusok közé tartozó genomális imprinting áll, ami azt jelenti, hogy bizonyos gének rizikóalléljeinek szülői eredettől függően változó expressziója a hajlamosító hatásuk torzulását eredményezi [23]. Ilyen szülői hatás érvényesülésére a *HLA DR-DQ*, az *INS* és a 14q32.2 kromoszóma-locus alléljei esetén is találtak már bizonyítékot 1-es típusú diabetesben [26–28].

Fantom örökletesség

A komplex betegségek örökletességének túlbecsléséhez hozzájárulhat az úgynevezett fantom örökletesség is, amit a rizikógénnek közötti (úgynevezett episztatikus) kölcsönhatások figyelembevételének hiánya okoz [29]. Ismert pozitív kölcsönhatás van például a *HLA* és *PTPN22* gének között, a *PTPN22* hajlamosító variánsának autoimmunitás-progressziót elősegítő hatása ugyanis erősebb a nagy rizikójú *HLA DR3-DQ2/DR4-DQ8* genotípussal rendelkező egyénekben, mint másokban [30]. Szerencsére már rendelkezésünkre állnak olyan komplex biostatistikai és bioinformatikai módszerek, amelyek képesek az episztatizmintázatokat észlelni a genomban. Az így szerzett tapasztalatokat felhasználva a multifaktoriális betegségek modern genetikai modellje már úgy tekint a génekre, mint egymással folytonosan kölcsönható és nagyszámú, időben változó környezeti faktorral szorosan együttműködő variánsok hálózatára [23].

A GWAS-eredmények klinikai következményei

A genetikai kutatások végső célja, hogy a genetikai háttér megismerését a klinikai ellátás javítására tudjuk fordítani, ugyanakkor nyilvánvalóan felmerül a kérdés: hogyan járulhat hozzá egy újabb minor hatású rizikógén az 1-es típusú diabetesnek a jelenleginél korábbi diagnózisához és/vagy jobb kezeléséhez?

Az egyértelműen látszik, hogy az újonnan felfedezett minor genetikai faktorok révén elsősorban a betegség patogenezisének megértése javulhat, kevésbé a betegség kialakulásának egyéni szinten történő megjósolása. Az elmúlt években világszerte folytak vizsgálatok az 1-es típusú diabetes populációszintű prediktív szűrésével kapcsolatban. A tapasztalatokat összegezve megállapíthatjuk, hogy a *HLA-DQB1-DQA1-DRB1* markereken alapuló komprehenzív szűrésű modellt a lakosság 20%-ára alkalmazva azonosítható a magas kockázatú egyének 75–80%-a, a minor genetikai faktorokkal kiegészítve a vizsgálatot mindössze pár százalékkal (körülbelül 83%-ra) emelhető a teszt kumulatív diagnosztikus szenzitivitása [14]. Ez azonban semmit nem von le a minor genetikai faktorok klinikai jelentőségéből. Számos bizonyíték van rá, hogy a hatáserősség nem tükrözi egy gén potenciális fontosságát, hiszen egy kritikus patogenetikai útvonal szereplőjeként bármely gén által kódolt fehérje szerepelhet terápiás célpontként. Jó példa erre a *PPARG* és a *KCNJ11* gén, amelyek bár csak kismértékben növelik a 2-es típusú cukorbetegség kockázatát, mégis fontos gyógyszerek (thiazolidindionok és szulfanilureák) célpontjait kódolják [7].

GWAS-tól az integratív genomikáig és a hálózati modellekig

A teljes genomszintű vizsgálatokkal azonosított DNS-szekvencia-eltérések nagy része az oki variánsokkal kapcsoltságú kiegyensúlyozatlanságban levő jelölt polimorfizmus. Ezek általában a genom nem fehérjékódoló régiójában található, így a funkcionális jellemzőikről és a patogenezisben játszott szerepükről kevés ismerettel rendelkezünk. Az természetesen nyilvánvaló, hogy a polimorfizmusok nem közvetlenül, hanem a molekuláris folyamatok megváltoztatása révén a sejttanyagszere megzavarásával vezethetnek a diabeteses tünetek kialakulásához, de ennél több információt csak a GWAS-t követő finom térképezéssel és funkcionális vizsgálatokkal nyerhetünk. Különösen fontos a klinikai fenotípus szempontjából meghatározó transzkripciófaktor és mikro-RNS kötőhelyek szisztematikus feltérképezése, illetve a mennyiségi tulajdonság kialakításában szerepet játszó locusok (quantitative trait loci – QTL) expressziójának ismerete. További kihívás a funkcióvesztő és -nyerő mutációk és mechanizmusok megkülönböztetése, amelyek kis géndózis-módosulások révén szintén betegségspecifikus változásokat okozhatnak [2].

A GWAS-eredmények és a génexpressziós profilok kombinálásával, azaz a genomikai és proteomikai adatok integrálásából génhálózatok alkothatók, a gén-gén kölcsönhatások, az epigenetikai és a környezeti faktorok figyelembevételével hálózati modellek konstruálhatók. Jelenleg a komplex betegségek kutatási stratégiájának középpontjában a biológiai hálózatok állnak, amik lehetnek akár gén-, biokémiai vagy sejthálózatok, de közös jellemzőjük, hogy mindig csomópontok, és a köztük levő kölcsönhatásokat jelképező élek alkotta funkcionális modulokból épülnek fel. Ma már tudjuk, hogy egy adott betegség patogenezise során több specifikus egység is zavart szenvedhet, a kieső funkcionális modulok száma és típusa határozza meg a klinikai fenotípust. A funkcionális modulok és a klinikai fenotípus közötti összefüggés felismerése segíthet jobban megértenünk a biológiai hálózatokat azáltal, hogy azonosítja, mely gének játszanak szerepet ugyanazon sejtfunkcióban vagy hálózati modulban. Az eddigi vizsgálatok azt sugallják, hogy a legtöbb 1-es típusú diabetezzel asszociált minor gén nem a fehérjecsomópontokat kódolja, hanem a hálózatok periferiájára lokalizálódik, ezért nem feltétlenül szükséges a patogenezis magyarázatához, és a génvariánsok különböző kombinációi is képesek ugyanannak a modulnak a gátlására, ezáltal ugyanolyan klinikai fenotípus kialakítására. A biológiai hálózatok felderítése további lehetőségeket nyújt a béta-sejtek idegi és vérellátásának, a szigetsejtkölcsönhatásoknak vagy a hasnyálmirigy exokrin részével való kapcsolatának jobb megismerésére.

A kulcsfontosságú funkcionális hálózatok megértésének végső klinikai célja, hogy elősegítsük a legerősebb kockázati genotípusprofilok korai azonosítását és a terápiás célpontok precíziós kiválasztását [7, 18].

Epigenetikai hatások

Az elmúlt évtized genetikai kutatásainak egyik legjelentősebb felismerése az epigenetikai hatások kimutatása az 1-es típusú diabetes patogenezisében. Jelenlegi elképzeléseink szerint az epigenom az a csatorna, amin keresztül a külső és belső környezet befolyásolni tudja a genom kifejeződését olyan mechanizmusok révén, mint például a DNS-metiláció, a mikro-RNS-ek aktiválása és a poszttranszlációs hisztonmodifikáció, amelyek a DNS-szekvencia módosítása nélkül, mégis örökölhető módon változtatják meg a génexpressziót és végső soron a fenotípust [1, 31].

Számos vizsgálat mutatott ki jelentős különbségeket az 1-es típusú cukorbeteg DNS-metilációs, hisztonmodifikációs és mikro-RNS-profiljában az anyagcsereegészségesekhez képest, azaz molekuláris szinten a transzkripció epigenetikai szabályozása is módosul 1-es típusú diabetesben. Ma azt gondoljuk, hogy az epigenetikai hatások elsősorban a klinikai betegség irányú progresszió megindításához járulnak hozzá az antigénprezentáció folyamatában (például *HLA*-rendszer), az immuntolerancia kialakításában (például *FOXP3* és

CTLA4), az autoreaktív T-sejt-válasz indukálásában (például *GAD2*) és a béta-sejt-funkcióban (például *INS*) fontos szerepet betöltő rizikogének expressziójának szabályozásán keresztül [1]. Feltehetően a „metabolikus memória” is epigenetikai hatáson alapul, hiszen a tartósan magas glükózkoncentráció (glükotoxicitás) olyan hosszú távra elraktározódó hisztonmódosulásokat generál az endothelsejtekben, amik évtizedekkel később diabeteses szövödményként manifesztálódhatnak [32]. Sőt az 1-es típusú diabetes incidenciafokozódásáért is lehet, hogy legalább részben az epigenetikai hatások generációkon keresztül történő felerősödése a felelős, de ennek igazolására további bizonyítékok szükségesek [33].

– A *DNS-metiláció* egy olyan szövetspecifikus epigenetikai celluláris válaszméchanizmus, amely alapvető jelentőségű a génexpresszió szabályozásában. Általában a gének promóter régiójában található az a citozin-guanin dinukleotidok (úgynevezett CpG-szigetek), ahol a DNS-metiltransferázok egy metilcsoport kovalens kötését katalizálva transzkripcionális gécsendesítést eredményeznek [2]. Más autoimmun betegségekhez hasonlóan 1-es típusú diabetesben is kimutatták, hogy bizonyos gének (például *HLA*, *INS*, *IL-2RA*, *IL-2RB*, *CD226*) promóter régiójában a csökkent DNS-metiltransferáz-aktivitás miatt a CpG-metiláció hibás, ami génexpressziós diszregulációt, kromoszomális instabilitást és fokozott autoimmun hajlamot eredményezhet [34–37]. A metilációs profil vizsgálatának korai predikciós és prognosztikai haszna lehet, hiszen diabeteses egereknél a metilációs specifikus kvantitatív polimeráz láncreakciót sikeresen alkalmazták a keringő béta-sejt-DNS perifériás vérből történő kimutatására, a béta-sejt-pszutulás monitorozására és a diabetes kezdetének megjósolására. Humán vonatkozásban az autoantitestek megjelenése előtt sikerült a *HLA-DQB1* és a glutaminsav-dekarboxilázt kódoló *GAD2* génben az 1-es típusú diabetesre specifikus metilációs pozíciókat azonosítani, ezzel bizonyítva, hogy a metilációs profil változása időben megelőzi a betegség klinikai manifesztálódását [38].

– A *mikro-RNS-ek (miRNS)* olyan fehérjét nem kódoló, evolúciósan konzervált kis RNS-molekulák, amik a target messenger RNS-ekhez kapcsolódva képesek azok átíródását gátolni és/vagy azok degradációját eredményezni. A génexpresszió negatív szabályozóiként kulcsfontosságú szerepük van a béta-sejtek fejlődésében (proliferáció, differenciáció és apoptózis), és funkciójában (inzulinexpresszió és -szekréció). Ezt támasztja alá, hogy az 1-es típusú diabetesre hajlamosító locusok egy része a jelölt génben vagy a miRNS-kötőhelyet teszi tönkre, vagy újat létesít, valamint a praediabeteses stádiumban bizonyos stresszingerk is a miRNS-ek lokalizációjának módosításán keresztül okoznak béta-sejt-diszfunkciót [2, 39]. Nemrégiben kimutatták, hogy a béta-sejtek exoszomális miRNS-t szekretálnak, amit a szomszédos béta-sejtek képesek felvenni, ami fel-

veti a miRNS közvetítette béta-sejtek közötti, béta-sejtek és más szigetsejt-típusok vagy béta-sejtek és immunsejtek közötti kommunikáció lehetőségét [40]. A miRNS-profil klinikai jelentőségének alátámasztására folyamatosan gyűlnek a bizonyítékok. Azonosítottak már olyan miRNS-eket, amelyek a béta-sejt-pusztulás korai biomarkereinek tekinthetők, mert expressziójuk a vércukorszint megemelkedése előtt megnő (miR-375, miR-510) vagy épp kórosan lecsökken (miR-19, miR-342), és olyanokat is, amelyek a béta-sejt-pusztulás követésére alkalmasak, mert szintjük korrelál a residualis béta-sejt-funkcióval a diabetes diagnózisát követően (miR-25) [2]. Ezen eredmények fényében a specifikus miRNS-szintek mérése hasznos lehet az 1-es típusú diabetesre nagy kockázatú egyének azonosítására, a progresszió követésére, sőt – remélhetőleg a nem túl távoli jövőben – hozzájárulhat a betegség kialakulásának megakadályozásához is. A bizakodásra az a kísérlet ad okot, amelyben az 1-es típusú diabetes kialakulására spontán hajlamos NOD-egereknél sikerült a lentivírus transzgenézissel bejuttatott *Slc11a1* rizikógént RNS-interferenciával elcsendesíteni (azaz a vírusgén hatását blokkolni) és a betegség kialakulásának frekvenciáját csökkenteni [41].

– A *poszttranszlációs módosulások (PTM)* során a fehérjék bizonyos reverzibilis (például foszforiláció, acetiláció, hidroxiláció, ubikvitinálás) vagy irreverzibilis (proteolízis, izopeptidkötések kialakítása) módosításokon eshetnek át, amelyek megváltoztatják működésüket, lokalizációjukat vagy más molekulákkal kialakított kapcsolatukat. Több olyan polimorfizmust azonosítottak, amely a béta-sejtekben a poszttranszlációs módosítási folyamatokat szabályozó génekben található és olyan antigén-potenciállal bíró peptidneoepitopok kialakulását eredményezi, amik a HLA I. és II. molekulák számára prezentálódva elindíthatják az autoimmun folyamatokat [2]. Az egyik legerősebb bizonyíték a poszttranszlációs módosulások 1-es típusú diabetes kialakulásában betöltött szerepére az autoantigének új osztályának, az úgynevezett hibrid inzulin-peptideknek (HIP) a felfedezése. A HIP-ek a kimerült béta-sejtekben képződő igen erős neoautoantigének, amelyek szigetsejtfehérjékből (például proinzulin, chromogranin A, szigetsejt amiloid polipeptid, glutaminsav-dekarboxiláz) és C-peptid-fragmensekből képződnek poszttranszlációs modifikáció során [33]. Humán hasnyálmirigysejtekben sikerült HIP-reaktív CD4⁺ T-sejteket azonosítani, ami arra utal, hogy ez a mechanizmus is felelős lehet az autotolerancia elvesztéséért 1-es típusú diabetesben [42].

A PTM másik fontos területe a hisztonok fehérjeszintézist követő módosítása, ami a génexpresszió szabályozásában játszik fontos szerepet, az acetiláció elősegíti, a deacetiláció gátolja a transzkripciót. Bár a poszttranszlációs hisztonmódosítások szerepe más autoimmun betegségek (például coeliakia, sclerosis multiplex, rheumatoid arthritis, szisztémás lupus erythematosus) kialakulásában

már korábban egyértelművé vált, az 1-es típusú diabeteszel kapcsolatban csak a közelmúltban kezdték el komolyabban vizsgálni. Klinikai vizsgálatok igazolják, hogy a hyperglykaemia képes megzavarni számos 1-es típusú diabeteszel asszociált gén (például *HLA-DRB1*, *HLA-DQB1*, *CTLA4*) kulcsfontosságú hisztonjának (például H3K9Ac, H3K9me2) poszttranszlációs módosítását és ezáltal elősegíteni a betegségirányú progressziót és a diabetes késői szövődményeinek kialakulását (l. „metabolikus memória” hipotézis) [43, 44].

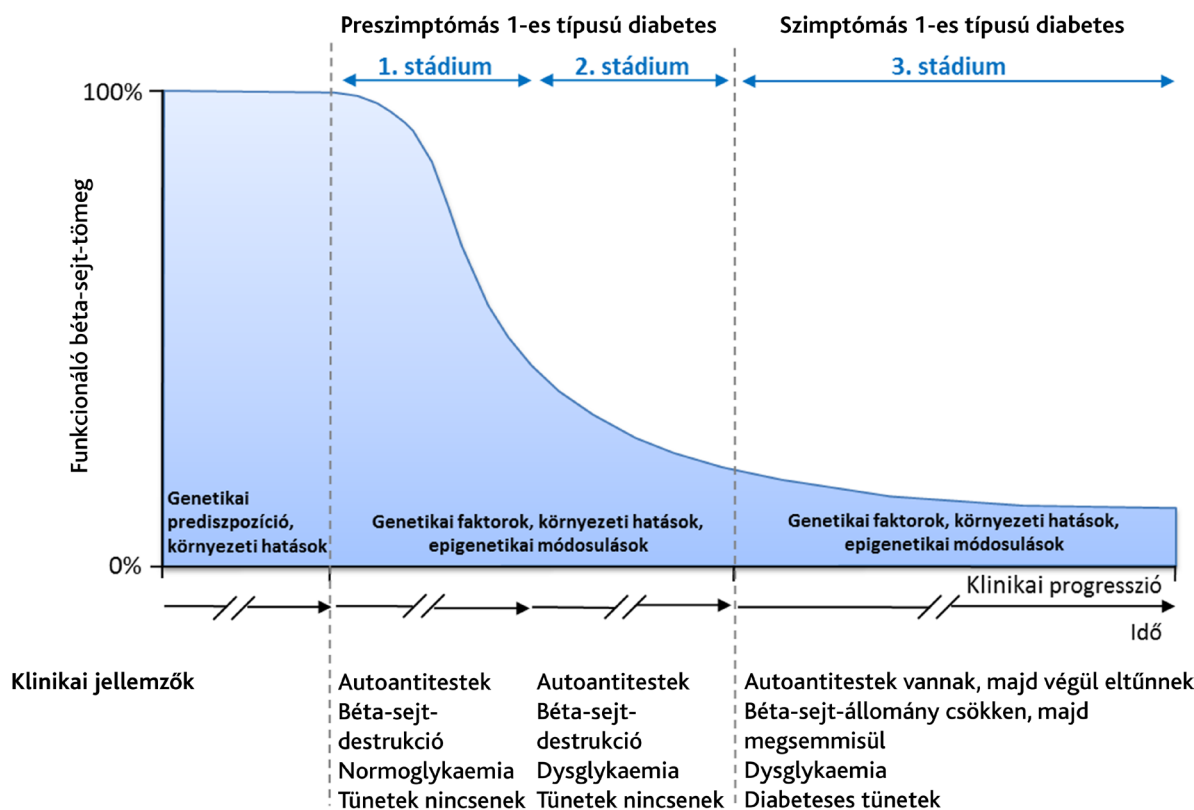
Az 1-es típusú diabetes patogeneziselméletének változása

Az 1-es típusú diabeteset a béta-sejtek elleni autoimmun folyamatok prodromájának végén, a hyperglykaemia kialakulásakor diagnosztizáljuk, de tudjuk, hogy a folyamat jóval ezt megelőzően, a béta-sejt elleni autoimmunitás megjelenésével kezdődik. Az autoimmun folyamat klinikailag követhető biomarkerei az autoantitestek, amelyek közül elsőként az inzulin (IAA) és/vagy a glutaminsav-dekarboxiláz elleni autoantitest (GADA) válik kimutathatóvá, a későbbiekben a tirozin-foszfátáz-szerű protein (IA-2A) és a cinktranszporter ellen is autoantitestek (ZnT8A) jelenhetnek meg. Az elmúlt évtizedekben a betegség természetes progresszióját a genetikai hajlammal bíró egyén születésétől a klinikai diagnózisig vizsgálva, több ponton megváltozott az 1-es típusú diabetes patogenetikai hátteréről alkotott elképzelésünk:

- A legfontosabb felismerés, hogy a béta-sejt elleni autoimmunitás primer kockázati tényezője maga a genetikai háttér, elsősorban a *HLA-DR3-DQ2* vagy *HLA-DR4-DQ8* haplotípusok, illetve ezek kombinációja. Az autoimmunitás klinikai betegség irányú progresszióját környezeti hatások váltják ki, amelyhez további genetikai és epigenetikai faktorok járulnak hozzá akcelerátorként [14].
- Prospektív tanulmányok igazolták, hogy összefüggés van bizonyos génpolimorfizmusok és az elsőként megjelenő autoantitest típusa, illetve megjelenésének ideje között. Tudjuk, hogy a *HLA-DR4-DQ8* vagy az *INS*-gén hajlamosító alléljének hordozása esetén IAA korai megjelenése várható, a *HLA-DR3-DQ2* vagy a *CTLA4* gén hajlamosító alléljét hordozóknál GADA-szerokonverzióra lehet számítani, míg a *PTPN22* gén hajlamosító allélje külön-külön mindkét említett autoantitest megjelenésének kockázatát növeli [45].
- Felismertük a dinamikus humorális immunválasz jelentőségét is, azt, hogy a béta-sejt elleni autoimmunitás egyik epitopról másokra terjedése (úgynevezett antigen spreading jelenség) a betegségirányú progresszió legerősebb prediktora [46].

Jelen tudásunk szerint az 1-es típusú diabetes patogenezise három fő szakaszra osztható (l. *ábra*):

Első stádium: Béta-sejt elleni autoimmunitás megjelenése, normoglykaemia. A genetikai háttér, az immun-



1. ábra | Az 1-es típusú diabetes patogenezisének stádiumai
 | Az ábra a [12] referencia felhasználásával készült

diszreguláció és a környezeti faktorok kölcsönhatásának eredményeként ismételt insulitis alakul ki, a genetikai predispozíció miatt hibásan szabályozott immunválasz következtében elindul a béta-sejt-destrukció. Az autoimmunitás jeleként – a genetikai faktorok által befolyásolt sorrendben – antitestek jelennek meg a szigetsejtantigénekkkel szemben, de a béta-sejt-diszfunkció klinikailag még nem érzékelhető.

Második stádium: Béta-sejt elleni autoimmunitás, dysglykaemia, tünetek nélkül. A béta-sejt-tömeg fokozatos csökkenése észlelhető, a progresszió sebessége igen változó, néhány hónaptól évekig terjedhet.

Harmadik stádium: Béta-sejt elleni autoimmunitás dysglykaemiával és diabetesez tünetekkel. A kiterjedt béta-sejt-károsodás jeleként minimális C-peptid-koncentráció mérhető, emelkedett vércukorszint és exogén inzulinfüggőség alakul ki. Végül a teljes béta-sejt-állomány megsemmisül, a C-peptid-szint mérhetetlenné válik és a kiégett autoimmun folyamat jeleként az autoantitestek is eltűnnek [14].

Míg az 1-es típusú diabetes korábbi, klasszikus patogenezismélete a genetikai tényezőket a klinikai tünetek megjelenésével (azaz a harmadik stádiummal) társította, ma azt gondoljuk, hogy a genetikai kapcsolat mind a három szakaszban jelen és eltérő lehet. A genetikai determinánsok az első szakaszban a béta-sejt elleni auto-

antitestek megjelenéséért felelősek, megszabják az autoantitestek megjelenésének idejét és sorrendjét, de a béta-sejt elleni autoimmunitást kiváltó gének nem feltétlenül fokozzák az 1-es típusú diabetes irányú progresszió esélyét. A második és harmadik szakaszban a klinikai progresszió megjelenéséhez környezeti hatás(ok)ra, további gén(ek) hozzájárulására és epigenetikai módosulás(ok)ra is szükség van. A betegség klinikai manifesztációját és az élethosszig tartó inzulinfüggőség kialakulását követően valószínűleg további járulékos gének vezethetnek egyéb szervspecifikus autoimmun betegségek társulásához és a késői diabetesez szövődmények kialakulásához [14].

Következtetés

Az 1-es típusú diabetes genetikai hátterének megismerésében az elmúlt öt-tíz évben sokat haladtunk előre. Az új, genom szintű vizsgálati technológiák révén nagyszámú jelölt locust sikerült azonosítani, de az okozati variánsok megtalálása finom térképezéssel és a betegség patofiziológiájában betöltött szerepük megértése funkcionális vizsgálatok segítségével jórészt még hátravan. Az azonban már most is nyilvánvaló, hogy a hajlamosító génvariánsok hatása az adaptív és a veleszületett immunrendszeren keresztül additívan jelentkezik, és nagy részük a béta-sejtekben is kifejeződik, azaz az 1-es típusú

diabetes iránti kockázatot az immun- és a béta-sejt-transzkriptum közösen határozza meg a béta-sejtek fenotípusának (elsősorban proapoptotikus érzékenységének) és az immunrendszerrel való kölcsönhatásának szabályozásán keresztül.

Az 1-es típusú diabetes genetikai és környezeti faktorainak heterogenitása miatt a betegség prevenciója csak akkor lesz sikeres, ha megtaláljuk a patogenetikai útvonalak közös, módosítható ellenőrző pontjait. Számos környezeti faktor autoantigén-képződést generálva töríti át a béta-sejtek felé ható immuntoleranciát, a beavatkozás ezen a ponton inkább tűnik megvalósíthatónak, mint az „általános” vírus- és/vagy baktériumellenes vakcináció vagy a béta-sejt-stressz okainak egyesével történő megszüntetése. A közelmúlt epigenomszintű asszociációs vizsgálatainak célja az epigenetikai mechanizmusok azonosítása révén a gén-környezet kölcsönhatásokban szereplő hálózatok felderítése. Ezek a kutatások lehetővé tehetik számunkra új, vérből kimutatható epigenetikai biomarkerek (például keringő mikro-RNS-ek) és autoantigének (például hibrid inzulinpeptidok) azonosítását, amelyek felhasználhatók a béta-sejt-pusztulás korai igazolására, és intervenciós vagy terápiás célpontokként.

Az orvosi genomika legfőbb törekvése, hogy a klinikumban mihamarabb alkalmazhatóvá tegye a genom és az epigenom átfogó kutatásának eredményeit, és ezáltal az autoimmun folyamat korai észlelése, késleltetése, esetleg megállítása, illetve a várható társbetegségek és a késői szövődmények előrejelzése révén érdemben javíthatjuk az 1-es típusú diabetes prognózisát.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: L. K.: A szakirodalom kutatása, elemzése, az összefoglaló dolgozat megírása, szerkesztése. P. P., H. N.: A szakértői feladat ellátása, stilisztikai munkák elvégzése. A cikk végleges változatát mindhárrom szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdeklőségek: A szerzőknek nincsenek érdeklőségeik.

Irodalom

- [1] Wang Z, Xie Z, Lu Q, et al. Beyond genetics: What causes type 1 diabetes. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017; 52: 273–286.
- [2] Stankov K, Benc D, Draskovic D. Genetic and epigenetic factors in etiology of diabetes mellitus type 1. *Pediatrics* 2013; 132: 1112–1122.
- [3] Madácsy L. Prediction and prevention of type 1 diabetes mellitus: Initial results and recent prospects. [Az 1-es típusú diabetes mellitus predikciója és prevenciója: kezdeti eredmények – újabb lehetőségek.] *Orv Hetil.* 2011; 152: 1916–1921. [Hungarian]
- [4] Singal DP, Blajchman MA. Histocompatibility (HL-A) antigens, lymphocytotoxic antibodies and tissue antibodies in patients with diabetes mellitus. *Diabetes* 1973; 22: 429–432.
- [5] Morahan G, Mehta M, James I, et al. Tests for genetic interactions in type 1 diabetes: Linkage and stratification analyses of 4,422 affected sib-pairs. *Diabetes* 2011; 60: 1030–1040.
- [6] Brown WM, Pierce J, Hilner JE, et al. Overview of the MHC fine mapping data. *Diabetes Obes Metab.* 2009; 11(Suppl 1): 2–7.
- [7] Pociot F, Akolkar B, Concannon P, et al. Genetics of type 1 diabetes: What's next? *Diabetes* 2010; 59: 1561–1571.
- [8] Bergholdt R, Brorsson C, Palleja A, et al. Identification of novel type 1 diabetes candidate genes by integrating genome-wide association data, protein-protein interactions, and human pancreatic islet gene expression. *Diabetes* 2012; 61: 954–962.
- [9] Furlanos S, Harrison LC, Colman PG. The accelerator hypothesis and increasing incidence of type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008; 15: 321–325.
- [10] Gillespie KM, Bain SC, Barnett AH, et al. The rising incidence of childhood type 1 diabetes and reduced contribution of high-risk HLA haplotypes. *Lancet* 2004; 364: 1699–1700.
- [11] Hermann R, Knip M, Veijola R, et al. Temporal changes in the frequencies of HLA genotypes in patients with type 1 diabetes – indication of an increased environmental pressure? *Diabetologia* 2003; 46: 420–425.
- [12] Gyürüs É, Patterson C, Soltész G. “Constantly rising or peaks and plateaus?” Incidence of childhood type 1 diabetes in Hungary (1989–2009). [„Folyamatos emelkedő vagy csúcsok és fennsíkok?” A gyermekkori 1-es típusú diabetes incidenciája Magyarországon (1989–2009)]. *Orv Hetil.* 2011; 152: 1692–1697. [Hungarian]
- [13] Cooper JD, Howson JM, Smyth D, et al. Confirmation of novel type 1 diabetes risk loci in families. *Diabetologia* 2012; 55: 996–1000.
- [14] Pociot F, Lernmark A. Genetic risk factors for type 1 diabetes. *Lancet* 2016; 387: 2331–2339.
- [15] Barrett JC, Clayton DG, Concannon P, et al. Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nat Genet.* 2009; 41: 703–707.
- [16] Onengut-Gumuscu S, Chen WM, Burren O, et al. Fine mapping of type 1 diabetes susceptibility loci and evidence for colocalization of causal variants with lymphoid gene enhancers. *Nat Genet.* 2015; 47: 381–386.
- [17] Cooper JD, Smyth DJ, Smiles AM, et al. Meta-analysis of genome-wide association study data identifies additional type 1 diabetes risk loci. *Nat Genet.* 2008; 40: 1399–1401.
- [18] Floyel T, Kaur S, Pociot F. Genes affecting beta-cell function in type 1 diabetes. *Curr Diab Rep.* 2015; 15: 97.
- [19] Erlich HA, Valdes AM, Julier C, et al. Evidence for association of the TCF7 locus with type I diabetes. *Genes Immun.* 2009; 10(Suppl 1): S54–S59.
- [20] Lukacs K, Hosszufalusi N, Dinya E, et al. The type 2 diabetes-associated variant in *TCF7L2* is associated with latent autoimmune diabetes in adult Europeans and the gene effect is modified by obesity: A meta-analysis and an individual study. *Diabetologia* 2012; 55: 689–693.
- [21] Santin I, Eizirik DL. Candidate genes for type 1 diabetes modulate pancreatic islet inflammation and beta-cell apoptosis. *Diabetes Obes Metab.* 2013; 15(Suppl 3): 71–81.
- [22] Størling J, Pociot F. Type 1 diabetes candidate genes linked to pancreatic islet cell inflammation and beta-cell apoptosis. *Genes (Basel)* 2017; 8: 72.
- [23] Groop L, Pociot F. Genetics of diabetes – are we missing the genes or the disease? *Mol Cell Endocrinol.* 2014; 382: 726–739.
- [24] Lupski JR, Belmont JW, Boerwinkle E, et al. Clan genomics and the complex architecture of human disease. *Cell* 2011; 147: 32–43.
- [25] Wellcome Trust Case Control Consortium, Craddock N, Hurles ME, et al. Genome-wide association study of CNVs in 16,000 cases of eight common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2010; 464: 713–720.
- [26] Bennett ST, Wilson AJ, Cucca F, et al. Dominant protection and parental transmission of alleles of the insulin gene-linked minisatellite locus. *J Autoimmun.* 1996; 9: 415–421.

- [27] Bronson PG, Ramsay PP, Thomson G, et al. Analysis of maternal-offspring HLA compatibility, parent-of-origin and non-inherited maternal effects for the classical HLA loci in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2009; 11(Suppl 1): 74–83.
- [28] Wallace C, Smyth DJ, Maisuria-Armer M, et al. The imprinted *DLKI-MEG3* gene region on chromosome 14q32.2 alters susceptibility to type 1 diabetes. *Nat Genet*. 2010; 42: 68–71.
- [29] Zuk O, Hechter E, Sunyaev SR, et al. The mystery of missing heritability: Genetic interactions create phantom heritability. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 1193–1198.
- [30] Hermann R, Lipponen K, Kiviniemi M, et al. Lymphoid tyrosine phosphatase (*LYP/PTPN22*) Arg620Trp variant regulates insulin autoimmunity and progression to type 1 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 1198–1208.
- [31] Liu L, Li Y, Tollefsbol TO. Gene-environment interactions and epigenetic basis of human diseases. *Curr Issues Mol Biol*. 2008; 10: 25–36.
- [32] Brasacchio D, Okabe J, Tikellis C, et al. Hyperglycemia induces a dynamic cooperativity of histone methylase and demethylase enzymes associated with gene-activating epigenetic marks that coexist on the lysine tail. *Diabetes* 2009; 58: 1229–1236.
- [33] Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet* 2016; 387: 2340–2348.
- [34] Fradin D, Le Fur S, Mille C, et al. Association of the CpG methylation pattern of the proximal insulin gene promoter with type 1 diabetes. *PLoS One* 2012; 7: e36278.
- [35] Belot MP, Fradin D, Mai N, et al. CpG methylation changes within the *IL2RA* promoter in type 1 diabetes of childhood onset. *PLoS One* 2013; 8: e68093.
- [36] Elboudwarej E, Cole M, Briggs FB, et al. Hypomethylation within gene promoter regions and type 1 diabetes in discordant monozygotic twins. *J Autoimmun*. 2016; 68: 23–29.
- [37] Stefan M, Zhang W, Concepcion E, et al. DNA methylation profiles in type 1 diabetes twins point to strong epigenetic effects on etiology. *J Autoimmun*. 2014; 50: 33–37.
- [38] Herold KC, Vignali DA, Cooke A, et al. Type 1 diabetes: Translating mechanistic observations into effective clinical outcomes. *Nat Rev Immunol*. 2013; 13: 243–256.
- [39] Elek Z, Nemeth N, Nagy G, et al. Micro-RNA binding site polymorphisms in the *WFS1* gene are risk factors of diabetes mellitus. *PLoS One* 2015; 10: e0139519
- [40] Guay C, Menoud V, Rome S, et al. Horizontal transfer of exosomal microRNAs transduce apoptotic signals between pancreatic beta-cells. *Cell Commun Signal*. 2015; 13: 17.
- [41] Kissler S, Stern P, Takahashi K, et al. In vivo RNA interference demonstrates a role for *Nramp1* in modifying susceptibility to type 1 diabetes. *Nat Genet*. 2006; 38: 479–483.
- [42] Delong T, Wiles TA, Baker RL, et al. Pathogenic CD4 T cells in type 1 diabetes recognize epitopes formed by peptide fusion. *Science* 2016; 351: 711–714.
- [43] Miao F, Smith DD, Zhang L, et al. Lymphocytes from patients with type 1 diabetes display a distinct profile of chromatin histone H3 lysine 9 dimethylation: An epigenetic study in diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 3189–3198.
- [44] Miao F, Chen Z, Zhang L, et al. Profiles of epigenetic histone post-translational modifications at type 1 diabetes susceptible genes. *J Biol Chem*. 2012; 287: 16335–16345.
- [45] 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: 980–987.
- [46] Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013; 309: 2473–2479.

(Lukács Krisztina dr.,
Budapest, Kútvölgyi út 4., 1125
e-mail: krisztinalukacs@hotmail.com)

„*Sapiens ipse fingit fortunam sibi.*” (Plautus)
(A bölcs maga alakítja szerencsáját.)

Felhívás előfizetésre

Legyen Olvasónk a következő évben is!

Fizessen elő az *Orvosi Hetilap* 2018-as évfolyamára!

Egy füzet ára: 950 Ft.

Éves előfizetési díj: 39 900 Ft, nyugdíjasoknak: 29 925 Ft.

Az online változat éves előfizetési díja: 24 990 Ft.