

# Doğal Bağışıklık Yolaklarının Tip 1 Diyabet Patogenezindeki Rolü

## The Role of Innate Immune Pathways in Type 1 Diabetes Pathogenesis

Steven C. PINO,<sup>a</sup>  
Annie J. KRUGER,<sup>a</sup>  
Rita BORTELLA<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Medicine,  
University of Massachusetts  
Medical School, Worcester,  
Massachusetts, USA

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Rita BORTELLA, PhD  
Diabetes Division, Suite 218,  
373 Plantation Street, Worcester,  
MA 01605, USA  
rita.bortell@umassmed.edu

Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 17:126–130

© 2010 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams &  
Wilkins 1752-296X

**ÖZET Derlemenin amacı:** Tip 1 diyabet (T1D) genel olarak oto-reaktif T hücrelerinin aktivasyonu ile sonuçlanan adaptif immün yanıt sinyal yollarındaki bozukluklara bağlı bir otoimmün hastalıktır. Bununla birlikte, yakınlarda yapılan araştırmalar T1D'deki otoimmün sürecin başlatılmasında doğal immün yanıt bileşenlerinin anahtar rol oynadığını göstermiştir. Bu derlemede doğal immün yanıt sinyal yolları ve bunun T1D patogenezine bağlantısını inceleyen son çalışmalar üzerinde durulacaktır. **Son bulgular:** Araştırmalar inflamasyon ve Çan benzeri reseptör sinyali gibi doğal immünite bileşenlerinin pankreas adacık infiltrasyonu ve insülitde rol oynadığını göstermektedir. T1D gelişiminde viral infeksiyonların rolünü inceleyen son çalışmalar da hastalık patogenezinde doğal immün yanıtı suçlamaktadır. **Özet:** Güncel araştırmalar T1D patogenezinde doğal immün yanıt sinyal bileşenlerinin β hücrelerinin nihai harabiyetiyle sonuçlanan otoimmün yanıtın başlatılmasında rol oynadığını göstermektedir. Araştırmacıların doğal bağışıklığın T1D gelişimiyle ilişkili moleküler yollarını ortaya çıkarmaya yönelik sürekli çabaları, potansiyel olarak bu otoimmün hastalığı önleyebilecek ve tedavi edebilecek yöntemler geliştirilmesini sağlayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Doğal bağışıklık, çan benzeri reseptörler, tip 1 diyabet

**ABSTRACT Purpose of review:** Type 1 diabetes (T1D) is an autoimmune disease typically believed to result from malfunctions in adaptive immune response signaling which result in activation of self-reactive T cells. However, recent research has indicated components of the innate immune response as having a key role in the initiation of the autoimmune process of T1D. This review will highlight recent studies which examined the role of innate immune response signaling and the connections to T1D pathogenesis. **Recent findings:** Investigations indicate that components of innate immunity, including inflammation and Toll-like receptor signaling, are involved in pancreatic islet infiltration and insulinitis. Recent studies examining the role of viral infections in T1D development also implicate innate immune response signaling in disease pathogenesis. **Summary:** Current research indicates that components of innate immune response signaling are involved in the initiation of the autoimmune process which results in the eventual destruction of β cells during T1D pathogenesis. Continuing efforts by researchers to uncover the molecular pathways of innate immunity linked to T1D development could potentially lead to therapeutics capable of preventing and curing the autoimmune disease.

**Key Words:** Innate immunity, toll-like receptors, type 1 diabetes

**Türkiye Klinikleri J Endocrin 2010;5(1):18-23**

**D**oğal immün yanıt karmaşık insan bağışıklık sisteminin bir dalını oluşturmaktadır ve yabancı patojenlerle tetiklendiğinde başlangıç savunmasının başlatılmasından sorumludur.<sup>1\*</sup> Doğal bağışıklığın insan vücudundaki çok yönlülüğü düşünüldüğünde, normalde koruyucu olan

bu mekanizmanın çeşitli bileşenlerinin otoimmün hastalıkların gelişimiyle ilişkili olması şaşırtıcı değildir.<sup>2</sup> İnsüline bağımlı diabetes mellitus ya da juvenil diyabet olarak da bilinen tip 1 diyabet (T1D) doğal immün yanıt sinyalindeki bozukluğun hastalık gelişimiyle ilişkilendirildiği böyle bir otoimmün hastalıktır.<sup>3</sup> T1D, Langerhans adacıklarındaki pankreas b hücrelerinin otoimmün tahribine bağlı olarak gelişmektedir ve genel olarak immün sistemin çevresel ve genetik faktörlerden oluşan girift bir ağla etkileşiminin sonucu olduğuna inanılmaktadır.<sup>4</sup> Yakınlarda; doğal immünitadaki anormalliklerin T1D patogenezi potansiyel olarak anahtar rolü olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir.<sup>5</sup> T1D gibi bağışıklık aracılığıyla gelişen hastalıklardan korunmak için, öne çıkan bu araştırmaların yorumlanması ve anlaşılması doğal immün yanıtı düzenleyen yeni tedavilerin geliştirilmesini sağlayabilir.

## DOĞAL BAĞIŞIKLIĞIN BİLEŞENLERİ VE T1D PATOGENEZİNDEKİ ROLLERİ

Doğal bağışıklık yanıtı vücudu işgal eden çevresel patojenlere karşı başlangıç koruması sağlamak üzere insan immün sistemi içerisinde işlev görmektedir. Bu görev, patojenle ilişkili moleküler paternler (PİMPler) olarak bilinen, büyük mikroorganizma grupları tarafından paylaşılan korunmuş yapıların tanınmasıyla yerine getirilmektedir.<sup>6\*\*</sup> Yabancı patojenlerin parçacıklarına karşı bir immün bellek oluşturabilen adaptif bağışıklık sisteminin tersine, doğal bağışıklık antijenik uyarıları hatırlama yeteneğine sahip değildir.<sup>3,7</sup> Bunun yerine, doğal bağışıklık tüm vücutta ortaya çıkan inflamatuvar yanıtın büyük çoğunluğuna başlıca katkıyı yapmakta ve insan immün yanıtındaki rolünü yerine getirebilmek için birçok hücrelerden ve hücresel mekanizmalardan yararlanmaktadır.<sup>8</sup> Doğal bağışıklığın bağışıklık sistemi içindeki etkisi nedeniyle, bazı immün yanıtın kendine ait olan ve olmayan ayırt edilememesi yüzünden otoimmün yanıt başlattığına inanılmaktadır. Bu derlemede, özellikle T1D üzerinde odaklanılacak ve otoimmün hastalık patogenezi ile ilişkilendirilmiş doğal bağışıklık bileşenlerini inceleyen yeni araştırmalar üzerinde durulacaktır.

## İNFLAMATUAR YANIT

Doğal immün yanıt model tanıma reseptörleri (PTRler) olarak bilinen ve hücre içi kompartmanlarda bulunan, tüm vücutta doku sıvıları ile kana salgılanan ve hücre yüzeylerinde bulunan bir grup hücresel reseptörü içermektedir.<sup>9</sup> Bu PTRler arasında PİMPlerle olan etkileşim aracılığıyla patojenleri tanıyan Çan benzeri reseptörler (ÇBRler), nükleotid oligomerizasyon bölge benzeri reseptörler (NBR'ler), ve retinoik asitle uyarılabilir gen I benzeri helikazlar vardır.<sup>9,10</sup> PİMP'lerin kendileriyle ilişkili PTR'ye bağlanması üzerine, inflamatuvar yolaklardan sorumlu sitokin ve kemokinlerin salınması gibi çeşitli savunma mekanizmaları harekete geçirilmektedir.<sup>10</sup> Genellikle, inflamatuvar yanıt yabancı patojenlerin dokuya daha fazla zarar vermesini önleyerek vücudun korunması amacına hizmet eder ve dokularda uygun iyileşmenin sağlanabileceği bir durum oluşturmayı hedefler.<sup>11</sup> Bununla birlikte, aşırı ya da hatalı inflamatuvar sinyalin kötü sonuçları olabilir ve T1D gibi otoimmün hastalıkların gelişme riskini arttırabilir.<sup>11,12\*</sup>

Pankreas adacıklarındaki insülit olarak adlandırılan inflamasyonun insülin üretiminin ilerleyici kaybıyla sonuçlanan  $\beta$  hücre hasarına yol açtığı gösterilmiştir.<sup>13</sup> Yakın zamanda, diyabeti yeni gelişmiş 29 tip 1 diyabetik hastadan postmortem elde edilmiş pankreas örneklerinde adacık inflamasyonunun immünopatolojik analizi yapılmış, immün hücrelerin T1D gelişiminin değişik aşamalarında hassas bir zamanlamayla toplandığını ve evreleri tanımlanmış bir insülit sekansı varlığını düşündüren sonuçlar elde edilmiştir.<sup>14</sup> Veriler, insülit sırasında toplanan hücreler arasında bulunan CD8+ sitotoksik hücrelerin ve makrofajların b hücrelerin erken kaybına katkıda bulunduğunu, CD20+ hücrelerin ise insülitin sonraki evrelerinde artan rolleri olduğunu düşündürmektedir.<sup>14</sup> İnflamatuvar protein göstergelerinin uzun süreli tip 1 diyabette arttığı ve nefropati gibi T1D komplikasyonlarıyla korelasyon gösterdiğinin başka çalışmalarda da saptanmış olması, inflamasyonun T1D patogenezi içinde rol oynadığına işaret etmektedir.<sup>15-18</sup> Birlikte ele alındıklarında, bu çalışmalar doğal bağışıklığın tetiklediği inflamatuvar yolların uygun bir şekilde düzenlenmesinin T1D gelişiminin

önlenmesinde anahtar bir unsur olduğunu akla getirmektedir.

### ÇAN BENZERİ RESEPTÖRLER

Doğal bağışıklık yanıtında merkezi rol oynayan bir diğer unsur, topluca ÇBRler olarak adlandırılan bir grup PTR proteindir. ÇBRler yabancı patojenlerin komponentlerinin tanınmasından ve bu şekilde doğal bağışıklık yanıtının harekete geçirilmesinden sorumludurlar.<sup>19</sup> Bu reseptör proteinler, çeşitli hücrelerel sinyal yollarındaki önemleri ve hastalık gelişimi ile önlenmesindeki rolleri nedeniyle yoğun bir şekilde incelenen bir proteinler ailesi olarak kalmaya devam etmektedirler. Hayvan modelleri ve insan çalışmalarından elde edilen veriler ÇBRler ve bunların devamında bulunan inflamatuvar sitokinlerin harekete geçirilmesi ve adaptif immün yanıtların aktivasyonu gibi sinyal yollarının T1D patogenezinde doğrudan rol oynadığını düşündürmektedir.<sup>4,20,21</sup>

ÇBRler'in doğal bağışıklıkta oynadıkları kritik rol ve otoimmün hastalıkların gelişiminde bildirilmiş olan etkileri nedeniyle ekspresyonları tip 1 diyabetik hastalarda sağlıklı kontrollerle kıyaslanarak incelenmiştir.<sup>22\*</sup> ÇBR2 ve ÇBR4'ün her ikisinin de ekspresyonu tip 1 diyabetik hastalardan elde edilen monositlerde artmıştır.<sup>22\*</sup> Dahası, tip 1 diyabetik hastalarda ÇBR2 ve ÇBR4'ün aktivitelerinin, ÇBR sinyal iletiminin gerisinde yer alan MyD88, nükleer faktör-kB (NF-kB) ve TIR bölge içeren adaptör uyarıcı IFN-b gibi hedeflerle hep birlikte anlamlı olarak yukarıya düzenlenmiş olduğu görülmüştür.<sup>22\*</sup> Tip 1 diyabetli hastalarda hem ÇBR2 hem de ÇBR4'ün ligandının incelendiği bir izlem çalışmasında her iki ligandın da düzeylerinin hastalarda yükselmiş olduğu bulunmuştur.<sup>23</sup> Bu çalışmalardan elde edilen veriler ÇBR2 ve ÇBR4 ile başlatılan inflamatuvar yanıtın T1D gelişiminde önemli sonuçları olabileceğini göstermektedir.

İnsanlarda araştırma yapmanın çeşitli zorlukları olduğundan, ÇBRler'in T1D patogenezinde rol oynamasına yol açan hücrelerel mekanizmaların anlaşılmasında hayvan modelleri bilimsel bir araç olarak daha yararlı olmuşlardır.<sup>4</sup> Araştırmacılar, hayvan modelleri kullanarak insanlarda mümkün olmayan derinlemesine analizlerle klinik gözlem-

leri daha iyi anlayabilmişlerdir.<sup>4,24</sup> Çeşitli hayvan modellerinde yapılan son araştırmalar ÇBRler ve T1D arasındaki bağlantının çeşitli yönlerden kavranmasını sağlamıştır. ÇBR3 ya da ÇBR9'dan yoksun obez olmayan diyabetik (OOD) fareler üreten araştırmacılar OOD modelinde ÇBR3'ün otoimmün diyabetin başlaması için gerekmediğini, buna karşılık ÇBR9'dan yoksun farelerde diyabet insidansının ÇBR9 heterozigotlara göre anlamlı olarak azalmış olduğunu gösterebilmişlerdir.<sup>25</sup> ÇBR3, TRIF adaptör molekülü aracılığıyla sinyal veren ve dsRNA virüslerini saptayan bir hücre içi reseptördür, ÇBR9 sinyaliyse MyD88 yolağı üzerinden gerçekleşmektedir ve bakteriyel CpG DNA'sını tanımaktadır.<sup>26,27</sup> Bu veriler ÇBRler'in T1D gelişiminde farklı rolleri olduğunu gösteriyor olabilir.

Bununla birlikte, hayvan modelleri arasında ÇBR sinyali incelendiğinde değişkenlik yoktur.<sup>28\*</sup> ÇBR3 ekspresyon ve işlevselliği pankreatik b hücrelerinde doğrulanmıştır<sup>29</sup> ve yakınlarda yapılan bir çalışma poliinozinik:polisitidilik asit (poli I:C) gibi ÇBR3 ligandlarının b hücre apoptotik yolağını uyardığını göstermiştir.<sup>30</sup> Son çalışmalar ayrıca mikroorganizmaların lipopolisakkaritlerini tanıyan bir membran reseptör proteini olan ÇBR2'nin<sup>31</sup> hem T1D'yi alevlendirdiğini hem de T1D'nin başlamasını önlediğini göstermiştir.<sup>32,33</sup> Doğal immün yanıtındaki rolünden başka, son zamanlarda bir ÇBR2 gen polimorfizminin insanlarda alerjik astım ve T1D gelişimi ile anlamlı ilişki gösterdiği anlaşılmıştır.<sup>34\*</sup> O halde, bu yeni çalışmalar ÇBR sinyalinde rol oynayan çeşitli mekanizmaları ve bunların insülit gelişimi ve T1D gelişimiyle olan bağlantılarını açığa çıkartmıştır. İkinci çalışma ayrıca insanlarda yüksek T1D gelişimiyle ilişkili bir genetik varyant saptamıştır.

### VİRAL ENFEKSİYONLAR

Viral enfeksiyonlar, genetik yatkınlığı olan insanlarda T1D'nin tetiklenmesinden kuvvetle sorumlu tutulmaktadır.<sup>4,35</sup> Virüsler, ayrıca, ÇBRler'in çeşitli virüs tipleriyle ilişkili moleküler modelleri saptayarak sensörler olarak etki ettiği ÇBR sinyalinin güçlü tetikleyicileridirler.<sup>36</sup> Halen, viral enfeksiyonların hangi mekanizmayla T1D'ye yol açtığı kesin olarak anlaşılmamıştır, ancak birçok çalışma

doğal bağışıklık yanıt sinyali gibi çeşitli mekanizmaların rol oynadığına dair kanıtlar sunmaktadır.<sup>4,28\*</sup> Kabakulak, kızamık, enterovirüsler, sitomegalovirüs ve DNA rotavirüsü gibi birçok tip-te virüs T1D patogeneziye katkıda bulunmakla suçlanmıştır.<sup>3,37-40</sup> Bu virüslerin bileşenleri ÇBR ligandı olarak iş gördüklerinden, doğal bağışıklık yanıtının T1D gelişiminde kritik bir rol oynadığı şeklinde mantıksal bir varsayım ortaya çıkmaktadır. Gerçekten, viral enfeksiyonların insandaki T1D'de hangi kesin rolü oynadıklarının neden hala bilinemediğini açıklamaya girişen pek çok iddia vardır.<sup>4</sup>

Geçen yıl boyunca doğal bağışıklık yanıtının rolünü ve bunun T1D patogeneziyle bağlantısını araştıran önemli sayıda çalışma yayınlanmıştır. T1D hastalarında postmortem olarak pankreas kesitlerinde viral RNA ve proteinlerin saptanmasıyla enterovirüsler olarak bilinen virüs sınıfının adacık tropizmi gösterdiği ortaya konmuştur.<sup>41-43</sup> Yakınlardaki bir çalışmada hem yeni T1D tanısı konmuş hastalarda yapılan otopside, hem de kontrollerde pankreasta virüs varlığı araştırılmıştır.<sup>42,44\*\*</sup> İmmünohistokimyasal yöntemle, yeni T1D tanısı almış 72 hastanın 44'ünde enteroviral kapsid proteini olan vp1 saptanmıştır.<sup>44\*\*</sup> Çalışma, vp1 boyanmasının adacıklarla sınırlı olduğunu ve protein kinaz R (PKR) ile kuvvetli korelasyon gösterdiğini de ortaya koymuştur. İlginç olarak, tip 2 diyabetli (T2D) hastaların adacıklarında yapılan vp1 analizi 25 hastanın 10'unda pozitif boyanma göstermiştir.<sup>44\*\*</sup> Bu çalışma, daha ikna edici teknikler kullanarak postmortem tip 1 diyabetiklerin beta hücrelerinde enterovirüs enfeksiyonu bildiren önceki çalışmaları doğrulamış ve b hücrelerin enteroviral enfeksiyonunun genetik olarak yatkın bireylerde T1D ile sonuçlanan otoimmün yanıtta rol oynadığı şeklindeki hipoteze ek kanıtlar sağlamıştır.

Yakınlardaki bir olgu çalışması, enterovirüslerin T1D patogeneziinde yer aldığı fikrini daha da kuvvetle desteklemiştir.<sup>45</sup> Hiperglisemi, ketoasidoz, ve b hücrelerinin hızla harap olduğu bir diyabet formu olan fulminan T1D<sup>46</sup> tanısı konmuş 39 yaşındaki bir kadının plazmasında Coxsackie B4 enterovirüsünü nötralize edici antikor düzeyinin 8 kat artmış olduğu bildirilmiştir.<sup>45</sup> İnsanlarda Coxsackie B4 virüsünün hangi mekanizmayla otoim-

müniteye yol açtığını araştırmak mümkün olmadığından, yakınlardaki bir çalışmada bu yollar OOD farelerde incelenmiştir.<sup>47</sup> Bu çalışmada yazarlar Coxsackie B4 virüsüne karşı gelişen bağışıklık yanıtının ÇBR3 sinyaline bağımlı olduğunu ortaya koymuşlardır, çünkü ÇBR3'ten yoksun fareler enfeksiyondan sağ çıkamamaktadır.<sup>47</sup> Coxsackie B4 viral enfeksiyonu sonrasında ÇBR3 yokluğunda proinflamatuvar sitokinlerin üretiminde azalma olmakta, bu da kontrolsüz viral replikasyon ile sonuçlanmaktadır. Konağın korunmasında makrofajların da önemli rol oynadığı gösterilmiştir.<sup>47</sup> Bu çalışma Coxsackie B4 viral enfeksiyonunda rol oynayan hücresel mekanizmalara dair kanıtlar sunmakta ve virüslerle doğal bağışıklık arasında karmaşık bir etkileşim olduğunu göstermektedir.

Virüslerin, doğal bağışıklık yanıtının harekete geçirilmesindeki ve T1D gelişimindeki rollerini araştırmak için başka hayvan modelleri de kullanılmıştır. Diyabete dirençli BioBreeding (DRBB) ratları T1D patogenezinin incelenmesinde 1980'lerden beri önemli bir model olmaya devam etmektedir.<sup>48</sup> Son zamanlardaki bir çalışmada DRBB farelerinde Kilham rat virüsü (KRV) enfeksiyonunu takiben özellikle ÇBR9'a bakarak doğal bağışıklık yanıtının rolü araştırılmıştır. DRBB farelerin KRV ile enfekte olması sonucunda değişmez bir şekilde ratların %25-40'ında T1D gelişmiştir.<sup>4,35,49</sup> Araştırmacılar KRV enfeksiyonunun ÇBR9 sinyal yolağı üzerinden sinyal dönüştürücüsü ve transkripsiyon faktörü aktivatörünü (*signal transducer and activator of transcription factor; STAT-1*) uyardığını göstermişlerdir.<sup>35</sup> Yazarlar, bu sinyal yolağı ile T1D arasında, antijen sunucu hücrelerin (APC) olgunlaşmasıyla pankreatik lenf düğümlerinde uyarılan proinflamatuvar bir yanıt üzerinden gerçekleşen potansiyel bir bağlantıyı da tartışmışlardır.<sup>35</sup> Bu inflamatuvar doğal bağışıklık yanıtı potansiyel olarak antijen sunucu hücreleri uyarma ve adacık antijenlerini otoreaktif T hücrelerine sunma potansiyeline sahiptir, bu da T1D'de b hücre harabiyetine yol açmaktadır.<sup>35</sup>

Yukarıda tartışıldığı ve yeni araştırmaların gösterdiği üzere,<sup>35</sup> doğal immün yanıtın virüs enfeksiyonunun ardından başlattığı inflamasyon otoreaktiviteye yol açabilme özelliğine sahiptir. DRBB

farelerindeki KRV enfeksiyonunun ardından gelişen inflamatuvar yanıtın bileşenlerini araştırmak için, araştırmacılar DNA mikroarray analizi yöntemini kullanmış ve pankreas lenf düğümlerinde 569 genin çok aktif olduğunu bulmuşlardır.<sup>50</sup> Bu aktif genlerin analizi, sitokin ve kemokinlerin üretiminden sorumlu genlerin baskın olduğunu göstermiştir.<sup>50</sup> Önemli olarak, diyabetojenik olmayan bir KRV homoloğu olan H-1 parvovirüs enfeksiyonu böyle bir proinflamatuvar yanıt uyarmamaktadır.<sup>50</sup> Proinflamatuvar sinyal yolaklarını b hücre harabiyetine bağlayan kesin mekanizmalar henüz anlaşılmamış olmakla birlikte, bu sonuçlar viral enfeksiyonu takiben gelişen T1D patogenezinin pankreas adacıklarındaki proinflamatuvar bir mikroçevre ile bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir.<sup>28\*,50</sup>

## SONUÇ

Doğal immün yanıt insan vücudunu yabancı patojenlerden korumak üzere tasarılanmış çeşitli hücresel bileşenlerden oluşmaktadır. Doğal bağışıklığın genel olarak bağışıklık sisteminde oynadığı vazgeçilmez rol nedeniyle, bu bağışıklık yanıtının bile-

şenlerindeki aksamalar konak üzerinde zararlı etki göstermektedir ve hastalık gelişimine yol açma potansiyeline sahiptir. Son araştırmalar doğal immün yanıtın T1D gelişimindeki rolüne ilişkin birçok soruyu cevaplamakla birlikte, otoimmün süreci başlatan sinyal yolakları hala tam olarak anlaşılammıştır. Araştırmacıların doğal bağışıklığın hücresel bileşenlerini incelemeye yönelik süregelen çabaları T1D'deki otoimmün sürecin başlatılmasından sorumlu mekanizmaları açıklığa kavuşturabilir. T1D gelişimini önlemek amacıyla bu moleküler mekanizmaları manipüle ederek doğal bağışıklık yanıtını modüle etme yeteneğine sahip yeni tedaviler keşfedilebilir.

## Teşekkür

*Bu çalışma Diabetes Endocrinology Research Center (DERC), the National Institutes of Health, the Beta Cell Biology Consortium, Juvenile Diabetes Research Foundation, International, the Brehm Foundation ve the Helmsley Foundation tarafından desteklenmiştir. Bu yayının içeriği sadece yazarların sorumluluğundadır ve NIH (National Institutes of Health)'ın resmi görüşlerini tam olarak temsil ettiği düşünülmemelidir.*

## KAYNAKLAR VE OKUNMASI ÖNERİLENLER

Derlemenin yıllık periyodu içinde yayınlanan özel ilgi çeken yazılar şu şekilde vurgulanmıştır:

• özel ilgi uyandıran

\*\* çok fazla ilgi uyandıran

Bu konuyla alakalı ek referanslar bu sayıdaki Güncel Dünya Literatürü bölümünde bulunabilir (s. 178).

- Morran MP, McInerney MF, Pietropaolo M. Innate and adaptive autoimmunity in type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008; 9:152–161.  
Bu çalışmada, birbirleriyle olan etkileşimlerinin aksaması durumunda genetik yatkınlığı olan bireylerde T1D'nin geliştiği doğal ve adaptif bağışıklık bileşenleri ele alınmaktadır.
- Bach JF, Bendelac A, Brenner MB, et al. The role of innate immunity in autoimmunity. *J Exp Med* 2004; 200:1527–1531.
- Beyan H, Buckley LR, Yousaf N, et al. A role for innate immunity in type 1 diabetes? *Diabetes Metab Res Rev* 2003; 19:89–100.
- Bortell R, Pino SC, Greiner DL, et al. Closing the circle between the bedside and the bench: Toll-like receptors in models of virally induced diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1150:112–122.
- Kim HS, Lee MS. Role of innate immunity in triggering and tuning of autoimmune diabetes. *Curr Mol Med* 2009; 9:30–44.
- Mogensen TH. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22:240–247.
- Bu, patojen tanınması ile ilgili doğal immün komponentlerin ve onlara ait sıralı (ardışık) sinyal yolaklarının ve de bozukluklarıyla alakalı tıbbi durumların kapsamlı bir derlemesidir.
- Delves PJ, Roitt IM. The immune system. First of two parts. *N Engl J Med* 2000; 343:37–49.
- Janeway CA Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 2002; 20:197–216.
- Medzhitov R, Janeway CA Jr. Innate immunity: impact on the adaptive immune response. *Curr Opin Immunol* 1997; 9:4–9.
- Si-Tahar M, Touqui L, Chignard M. Innate immunity and inflammation: two facets of the same anti-infectious reaction. *Clin Exp Immunol* 2009; 156:194–198.
- Cone JB. Inflammation. *Am J Surg* 2001; 182:558–562.
- Eizirik DL, Colli ML, Ortis F. The role of inflammation in insulinitis and beta-cell loss in type 1 diabetes. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5:219–226.
- Bu derleme tip 1 diyabet gelişimi sırasında insülinin uyarılması, artması, sürdürülmesi ve düzelmesinde inflamasyonun rolü üzerinde durmaktadır.
- Atkinson MA, Gianani R. The pancreas in human type 1 diabetes: providing new answers to age-old questions. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009; 16:279–285.
- Willcox A, Richardson SJ, Bone AJ, et al. Analysis of islet inflammation in human type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* 2009; 155:173–181.

15. Devaraj S, Cheung AT, Jialal I, et al. Evidence of increased inflammation and microcirculatory abnormalities in patients with type 1 diabetes and their role in microvascular complications. *Diabetes* 2007; 56:2790–2796.
16. King GL. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. *J Periodontol* 2008; 79:1527–1534.
17. Lin J, Glynn RJ, Rifai N, et al. Inflammation and progressive nephropathy in type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2008; 31:2338–2343.
18. Treszl A, Szereday L, Doria A, et al. Elevated C-reactive protein levels do not correspond to autoimmunity in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2769–2770.
19. Takeda K, Akira S. Roles of Toll-like receptors in innate immune responses. *Genes Cells* 2001; 6:733–742.
20. Lien E, Zipris D. The role of Toll-like receptor pathways in the mechanism of type 1 diabetes. *Curr Mol Med* 2009; 9:52–68.
21. Zipris D. Innate immunity and its role in type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008; 15:326–331.
22. Devaraj S, Dasu MR, Rockwood J, et al. Increased toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4 expression in monocytes from patients with type 1 diabetes: further evidence of a proinflammatory state. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:578–583.
- Tip1 diyabetik hastaların monositlerinde ÇBR2 ve ÇBR4 düzeyleri, aşağıdaki (downstream) ÇBR sinyal bileşenlerinin ekspresyonu, ve inflammatuar sitokinlerin salgılanmasını artırmıştır. Topluca, bu veriler ÇBR sinyalinin insan diyabetindeki proinflammatuar duruma katkıda bulunduğunu göstermektedir.
23. Devaraj S, Dasu MR, Park SH, Jialal I. Increased levels of ligands of Toll-like receptors 2 and 4 in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52:1665–1668.
24. Rossini AA. From beast to bedside: a commentary. *Diabetologia* 2004;47:1647–1649.
25. Wong FS, Hu C, Zhang L, et al. The role of Toll-like receptors 3 and 9 in the development of autoimmune diabetes in NOD mice. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1150:146–148.
26. Alexopoulou L, Holt AC, Medzhitov R, Flavell RA. Recognition of doublestranded RNA and activation of NF-kappaB by Toll-like receptor 3. *Nature* 2001; 413:732–738.
27. Barrat FJ, Coffman RL. Development of TLR inhibitors for the treatment of autoimmune diseases. *Immunol Rev* 2008; 223:271–283.
28. Zipris D. Epidemiology of type 1 diabetes and what animal models teach us about the role of viruses in disease mechanisms. *Clin Immunol* 2009;131:11–23.
- Bu çalışmada insan otoimmün diyabetinin gelişmesinde virüs enfeksiyonunun rolü olduğunu gösteren epidemiyolojik veriler sunulmakta ve rol alan mekanizmaları araştırma amaçlı hayvan modelleri üzerinde durulmaktadır.
29. Rasschaert J, Ladriere L, Urbain M, et al. Toll-like receptor 3 and STAT-1 contribute to double-stranded RNAβ interferon-gamma-induced apoptosis in primary pancreatic beta-cells. *J Biol Chem* 2005; 280:33984–33991.
30. Dogusan Z, Garcia M, Flamez D, et al. Double-stranded RNA induces pancreatic beta-cell apoptosis by activation of the toll-like receptor 3 and interferon regulatory factor 3 pathways. *Diabetes* 2008; 57:1236–1245.
31. Lien E, Sellati TJ, Yoshimura A, et al. Toll-like receptor 2 functions as a pattern recognition receptor for diverse bacterial products. *J Biol Chem* 1999;274:33419–33425.
32. Karumthil-Melethil S, Perez N, Li R, Vasu C. Induction of innate immune response through TLR2 and dectin 1 prevents type 1 diabetes. *J Immunol* 2008; 181:8323–8334.
33. Kim HS, Han MS, Chung KW, et al. Toll-like receptor 2 senses beta-cell death and contributes to the initiation of autoimmune diabetes. *Immunity* 2007;27:321–333.
34. Bjornvold M, Munthe-Kaas MC, Egeland T, et al. A TLR2 polymorphism is associated with type 1 diabetes and allergic asthma. *Genes Immun* 2009;10:181–187.
- Bu çalışmada tip 1 diyabeti ve alerjik astımı olan çocuklarda muhtemelen her iki hastalıkta da ortak bir yatkınlık loküsü olan ÇBR2 geninde bir polimorfizm saptanmıştır.
35. Nair A, Wolter TR, Meyers AJ, Zipris D. Innate immune pathways in virusinduced autoimmune diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1150:139–142.
36. Lang KS, Recher M, Junt T, et al. Toll-like receptor engagement converts T-cell autoreactivity into overt autoimmune disease. *Nat Med* 2005; 11:138–145.
37. Haverkos HW, Battula N, Drotman DP, Rennert OM. Enteroviruses and type 1 diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother* 2003; 57:379–385.
38. Honeyman M. How robust is the evidence for viruses in the induction of type 1 diabetes? *Curr Opin Immunol* 2005; 17:616–623.
39. van der WN, Kroese FG, Rozing J, Hillebrands JL. Viral infections as potential triggers of type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23:169–183.
40. von Herrath MG, Holz A, Homann D, Oldstone MB. Role of viruses in type I diabetes. *Semin Immunol* 1998; 10:87–100.
41. Dotta F, Censini S, van Halteren AG, et al. Coxsackie B4 virus infection of beta cells and natural killer cell insulinitis in recent-onset type 1 diabetic patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104:5115–5120.
42. Roivainen M, Klingel K. Role of enteroviruses in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52:995–996.
43. Ylipaasto P, Klingel K, Lindberg AM, et al. Enterovirus infection in human pancreatic islet cells, islet tropism in vivo and receptor involvement in cultured islet beta cells. *Diabetologia* 2004; 47:225–239.
44. Richardson SJ, Willcox A, Bone AJ, et al. The prevalence of enteroviral capsid protein vp1 immunostaining in pancreatic islets in human type 1 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52:1143–1151.
- Bu çalışmada diyabeti yeni başlamış genç tip diyabetik hastaların otopsisinde pankreasta eneterovirüs antijeni pozitif olan adacık hücre yüzdesinin yüksek olduğu (diyabetik olmayan gençlerin aksine) saptanmıştır, bu da diyabeti uyarıcı ajanlar olarak eneterovirüslerin rolünü desteklemektedir.
45. Akatsuka H, Yano Y, Gabazza EC, et al. A case of fulminant type 1 diabetes with coxsackie B4 virus infection diagnosed by elevated serum levels of neutralizing antibody. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 84:e50–e52.
46. Hanafusa T, Imagawa A. Fulminant type 1 diabetes: a novel clinical entity requiring special attention by all medical practitioners. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3:36–45.
47. Richer MJ, Lavallee DJ, Shanina I, Horwitz MS. Toll-like receptor 3 signaling on macrophages is required for survival following coxsackievirus B4 infection. *PLoS ONE* 2009; 4:e4127.
48. Guberski DL, Thomas VA, Shek WR, et al. Induction of type I diabetes by Kilham's rat virus in diabetes-resistant BB/Wor rats. *Science* 1991;254:1010–1013.
49. Zipris D, Lien E, Xie JX, et al. TLR activation synergizes with Kilham rat virus infection to induce diabetes in BBDR rats. *J Immunol* 2005;174:131–142.
50. Wolter TR, Wong R, Sarkar SA, Zipris D. DNA microarray analysis for the identification of innate immune pathways implicated in virus-induced autoimmune diabetes. *Clin Immunol* 2009; 132:103–115.