

Genética de la diabetes tipo 1 ¿Para qué?

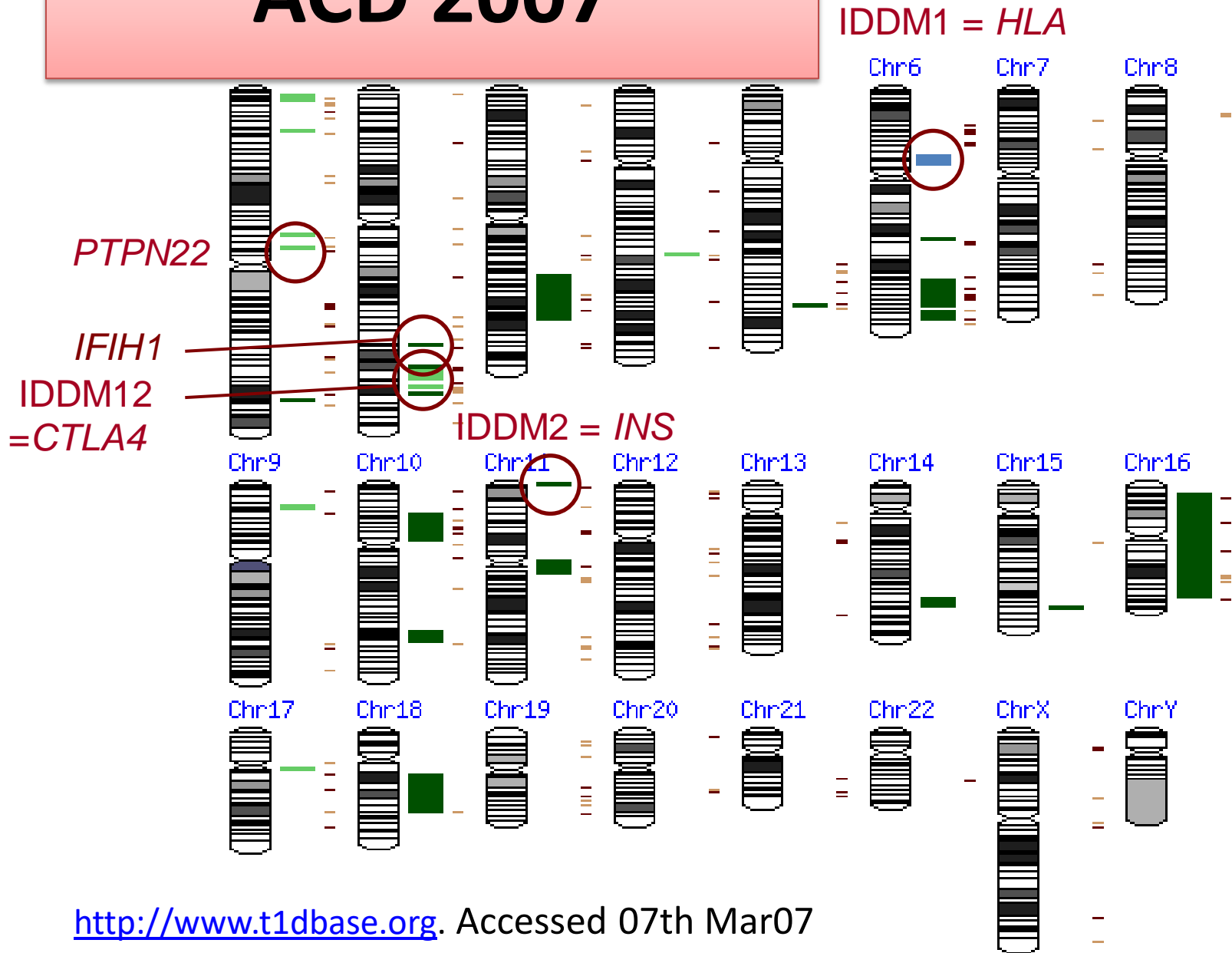
Ana M Wägner.

S. Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario
Universitario Insular Materno-Infantil de GC
Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y
Sanitarias. Universidad de Las Palmas de GC



Type 1 Diabetes Genetics Consortium (T1DGC)

ACD 2007



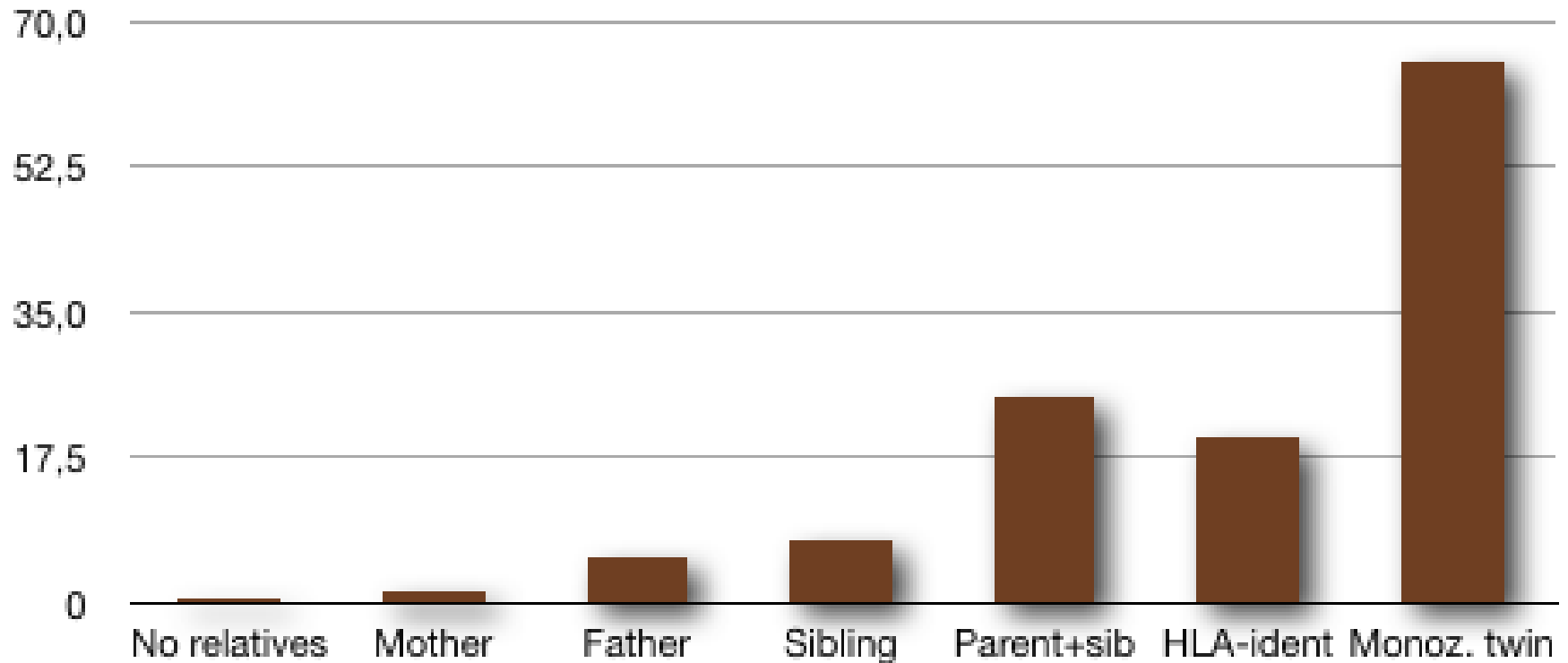
	Region	Markers
PTPN22	1p13.2	rs2476601rs6679677
IL10	1q32.1	rs3024493rs3024505
AFF3	2q11.2	rs9653442
IFIH1	2q24.2	rs1990760rs2111485rs3566
STAT4	2q32.3	rs7574865
CTLA4	2q33.2	rs11571316rs3087243
CCR5	3p21.31	rs113010081rs333
IL21, IL2	4q27	rs17388568rs4505848rs682
IL7R	5p13.2	rs11954020
BACH2	6q15	rs11755527rs597325rs7292
TNFAIP3	6q23.3	rs6920220
TAGAP	6q25.3	rs1738074
IKZF1	7p12.2	rs10272724rs62447205
GLIS3	9p24.2	rs10758593rs6476839rs702
IL2RA	10p15.1	rs10795791rs12251307rs41
PRKCQ	10p15.1	rs11258747
NRP1	10p11.22	rs722988
INS	11p15.5	rs689rs7111341rs72853903
BAD	11q13.1	rs694739
CD69	12p13.31	rs10492166rs4763879
ITGB7	12q13.13	rs11170466
ERBB3	12q13.2	rs11171710rs2292239rs705
CYP27B1	12q14.1	rs10877012
SH2B3	12q24.12	rs17696736rs3184504rs653
GPR183	13q32.3	rs9585056
DLK1	14q32.2	rs56994090rs941576
RASGRP1	15q14	rs12908309rs72727394
CTSH	15q25.1	rs12148472rs34593439rs38
CLEC16A	16p13.13	rs12708716rs12927355rs19
IL27	16p11.2	rs151234rs4788084rs99244
ORMDL3	17q12	rs12453507rs2290400
PTPN2	18p11.21	rs1893217rs2542151
CD226	18q22.2	rs1615504rs763361
TYK2	19p13.2	rs12720356rs2304256rs345
FUT2	19q13.33	rs516246rs601338rs602662
UBASH3A	21q22.3	rs11203202rs11203203
C1QTNF6	22q12.3	rs229533rs229541

Gene function	Regulome scor
Regulation of innate immune response<comma> T-cell	2b
Cytokines and inflammatory response	2b
Regulation of transcription	6
Innate immune system NF- κ B activation	7
Cytokine-mediated signalling pathway	7
T-cell activation	3a
Th1 cell development and chemokine-mediated signalling	4
Cytokines and inflammatory response and Th1 or Th2	7
T-cell-mediated cytotoxicity<comma> immunoglobulin	5
Transcription	5
Inflammatory response	6
Signal transduction	4
Immune-cell regulation	5
Regulation of transcription	4
Alternative mRNA splicing Th1 or Th2 cell differentiation	3a
Apoptotic process<comma> inflammatory response<comma>	1f
Signal transduction	4
Insulin signalling pathway	5
Apoptosis	1b
Signal transduction	1d
Response to virus and regulation of immune response	4
Regulation of transcription<comma> innate immune r	1f
Metabolism of lipids<comma> lipoproteins<comma> s	6
Signal transduction	3a
Humoral immune response	7
Regulation of gene expression	5
Inflammatory response to antigenic stimulus and cyto	4
Immune response-regulating signalling pathway T-cell	1f
Unknown	1f
Inflammatory response and regulation of defence resp	1a
Protein binding	6
Cytokine signalling and B-cell and T-cell differentiation	3a
Immunoregulation and adaptive immune system	6
Cytokine-mediated signalling pathway<comma> intra	5
Metabolic pathways	5
Regulation of cytokine productionRegulation of T-cell r	3a
B-cell receptor signalling pathway<comma> chemokin	6

Genética de la DM1: aplicaciones

- **Predicción de riesgo**
 - Intervenciones preventivas
- **Conocimiento de la patogenia**
 - Historia natural
 - Mecanismos implicados
 - Comparación con otras enfermedades autoinmunes
- **Diagnóstico diferencial**
 - Otros tipos de diabetes

Riesgo de DM1 en función de historia familiar



Lorenzen et al. Diabetologia 1994;37:321-27

Lorenzen et al. Diabetologia 1998;41:666-673

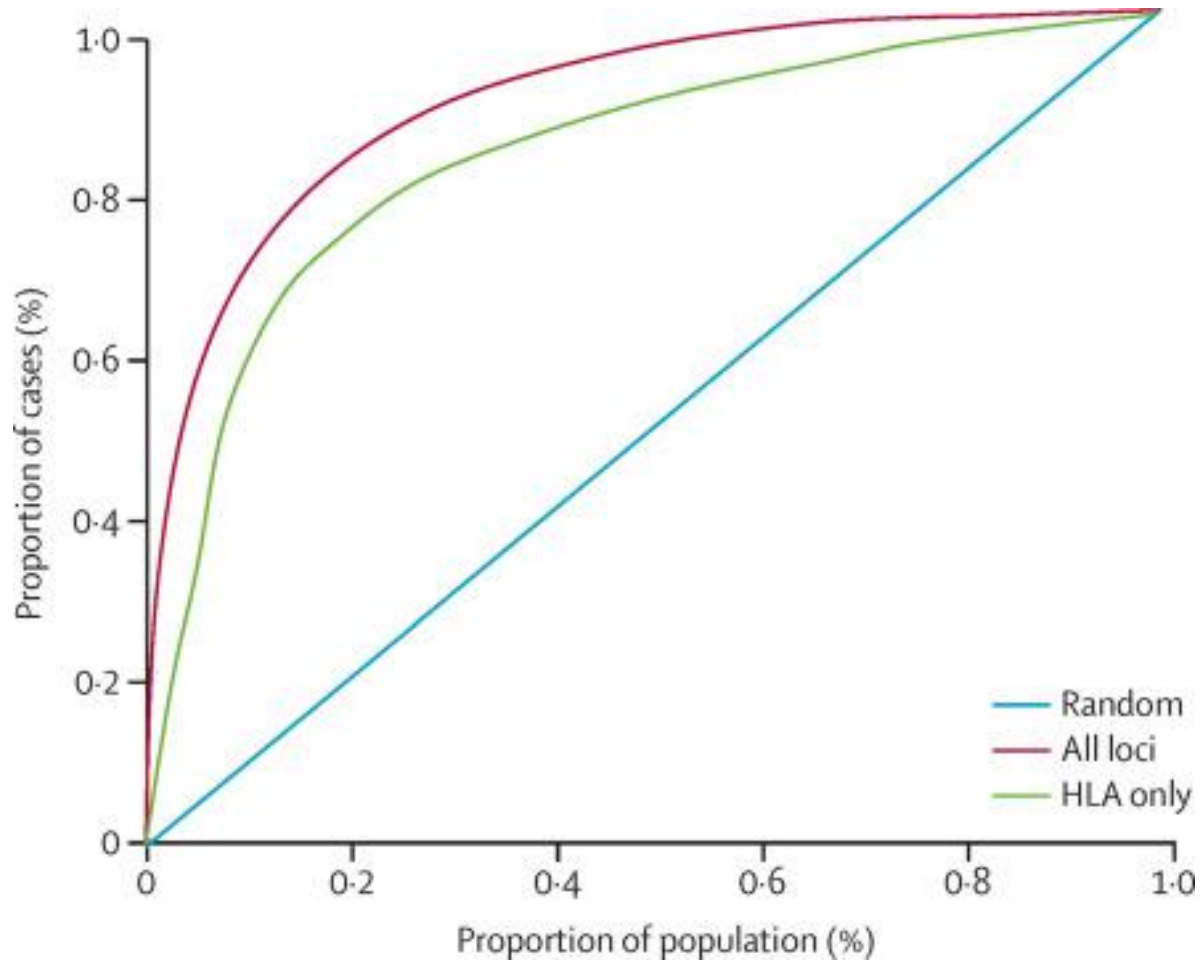
Redondo et al. NEJM 2008;359:2849-50

Hemminki et al. Diabetologia 2009;52:1820-1828

HLA y riesgo de DM1

Haplotipo	Riesgo (OR)
Riesgo elevado	
DRB1*0405 DQA1*0301 DQB1*0302 (DR4)	11.37
DRB1*0401 DQA1*0301 DQB1*0302 (DR4)	8.39
DRB1*0301 DQA1*0501 DQB1*0201 (DR3)	3.64
DRB1*0402 DQA1*0301 DQB1*0302 (DR4)	3.63
DRB1*0801 DQA1*0401 DQB1*0402 (DR8)	1.59
Protección	
DRB1*0701 DQA1*0201 DQB1*0303 (DR7)	0.02
DRB1*1401 DQA1*0101 DQB1*0503 (DR6)	0.02
DRB1*1501 DQA1*0102 DQB1*0602 (DR2)	0.03
DRB1*1104 DQA1*0501 DQB1*0301 (DR11)	0.07
DRB1*1303 DQA1*0501 DQB1*0301	0.08

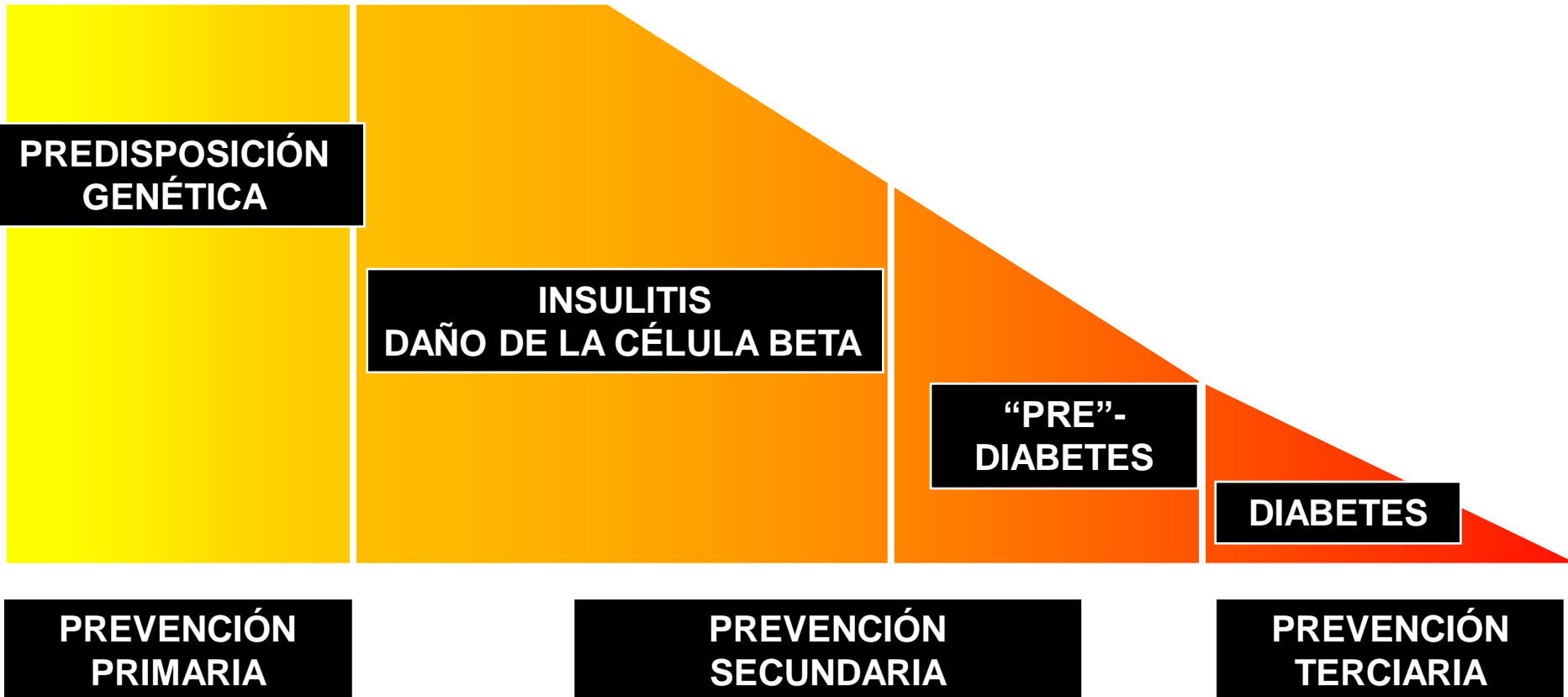
Predicción del riesgo: genes no-HLA



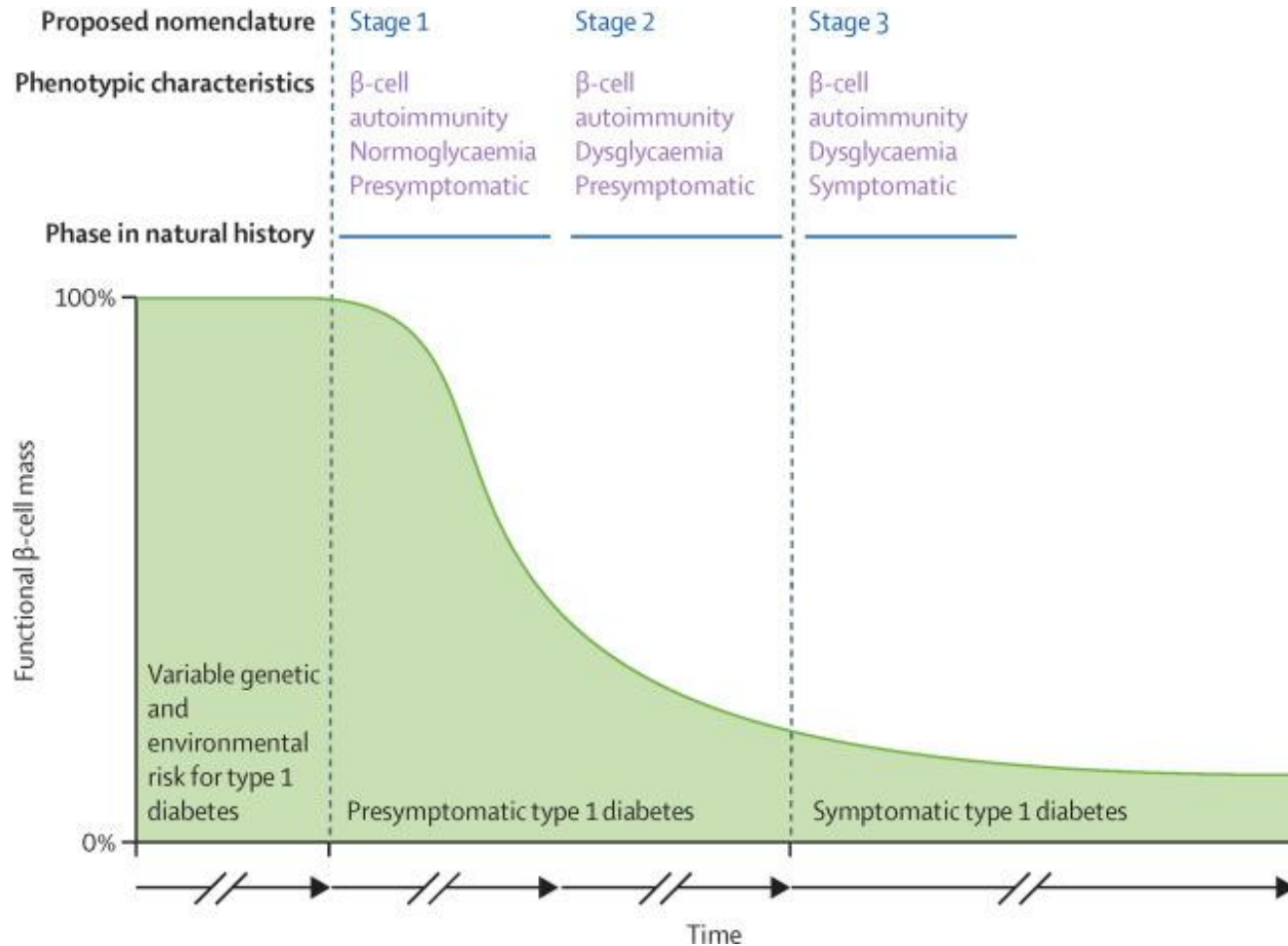
Genética de la DM1: aplicaciones

- Predicción de riesgo
 - Intervenciones preventivas
- **Conocimiento de la patogenia**
 - Historia natural
 - Mecanismos implicados
 - Comparación con otras enfermedades autoinmunes
- Diagnóstico diferencial
 - Otros tipos de diabetes

Diabetes tipo 1: historia natural



Historia natural: propuesta



Enfermedad autoinmune de la célula β

Diabetologia (2017) 60:35–38
DOI 10.1007/s00125-016-4144-8

FOR DEBATE

Rebranding asymptomatic type 1 diabetes: the case for autoimmune beta cell disorder as a pathological and diagnostic entity

Ezio Bonifacio^{1,2} · Chantal Mathieu³ · Gerald T. Nepom⁴ · Anette-G. Ziegler^{5,6} · Henry Anhalt⁷ · Michael J. Haller⁸ · Leonard C. Harrison^{9,10} · Matthias Hebrok¹¹ · Jake A. Kushner¹² · Jill M. Norris¹³ · Mark Peakman^{14,15} · Alvin C. Powers^{16,17} · John A. Todd¹⁸ · Mark A. Atkinson¹⁹

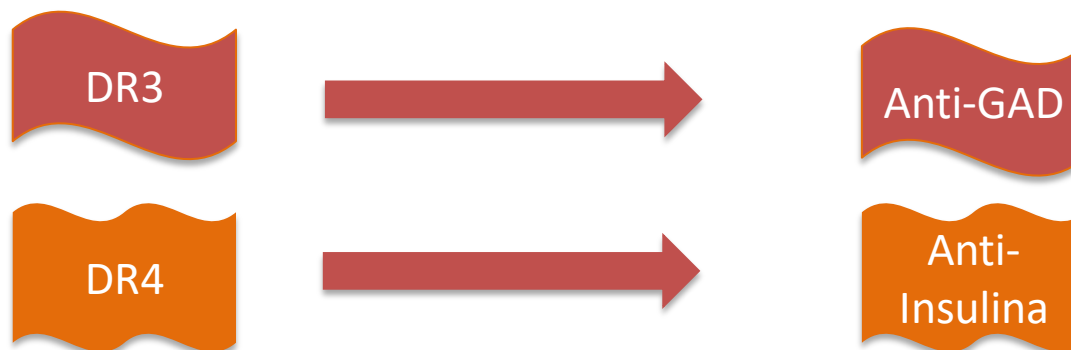
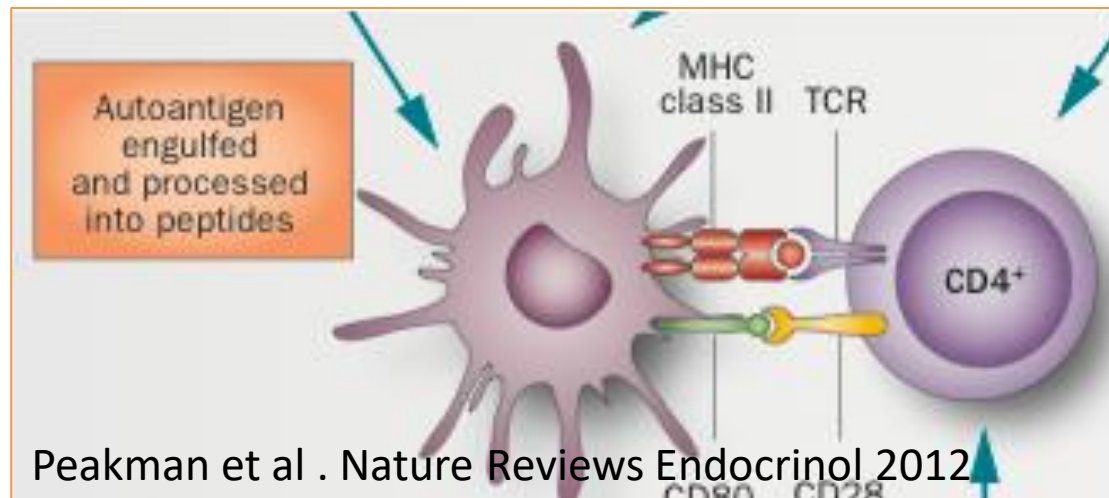
Diabetologia (2017) 60:39–42
DOI 10.1007/s00125-016-4147-5

FOR DEBATE

Reclassification of asymptomatic beta cell autoimmunity: a critical perspective

Mikael Knip^{1,2,3,4} · Jenni Selvenius³ · Heli Siljander^{1,2} · Riitta Veijola⁵

HLA e historia natural

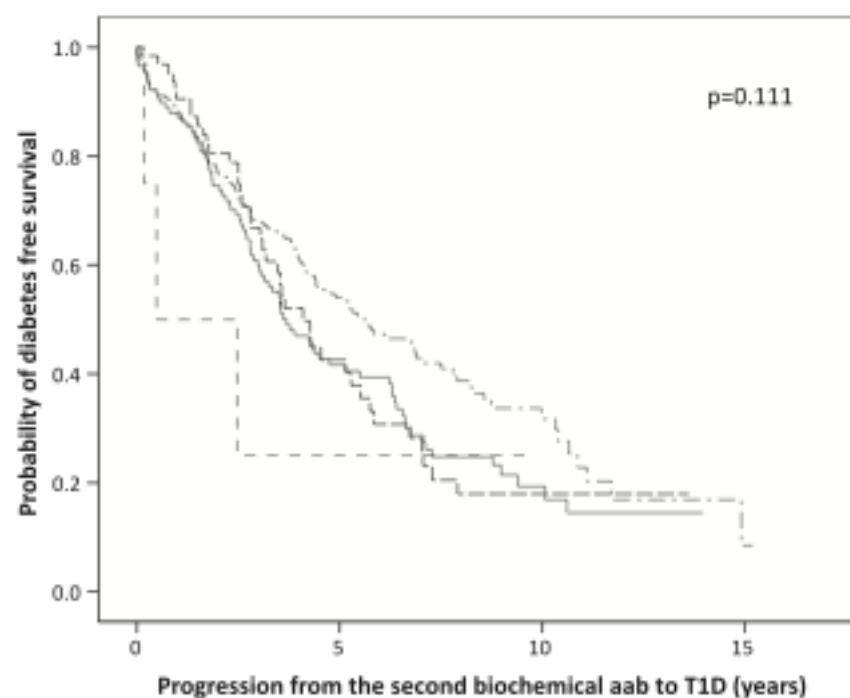
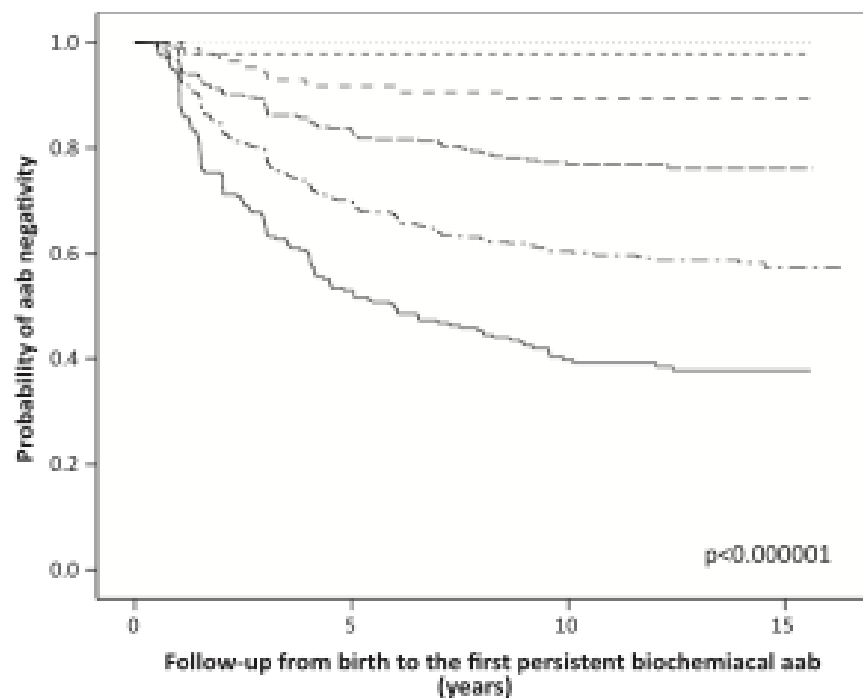


Ilonen et al. Diabetes 2013. Krischer et al. Diabetologia 2015, revisado en Lernmark y Pociot. Lancet 2016

Original Article

Ilonen et al. 2016

Genetic susceptibility to type 1 diabetes in childhood – estimation of HLA class II associated disease risk and class II effect in various phases of islet autoimmunity

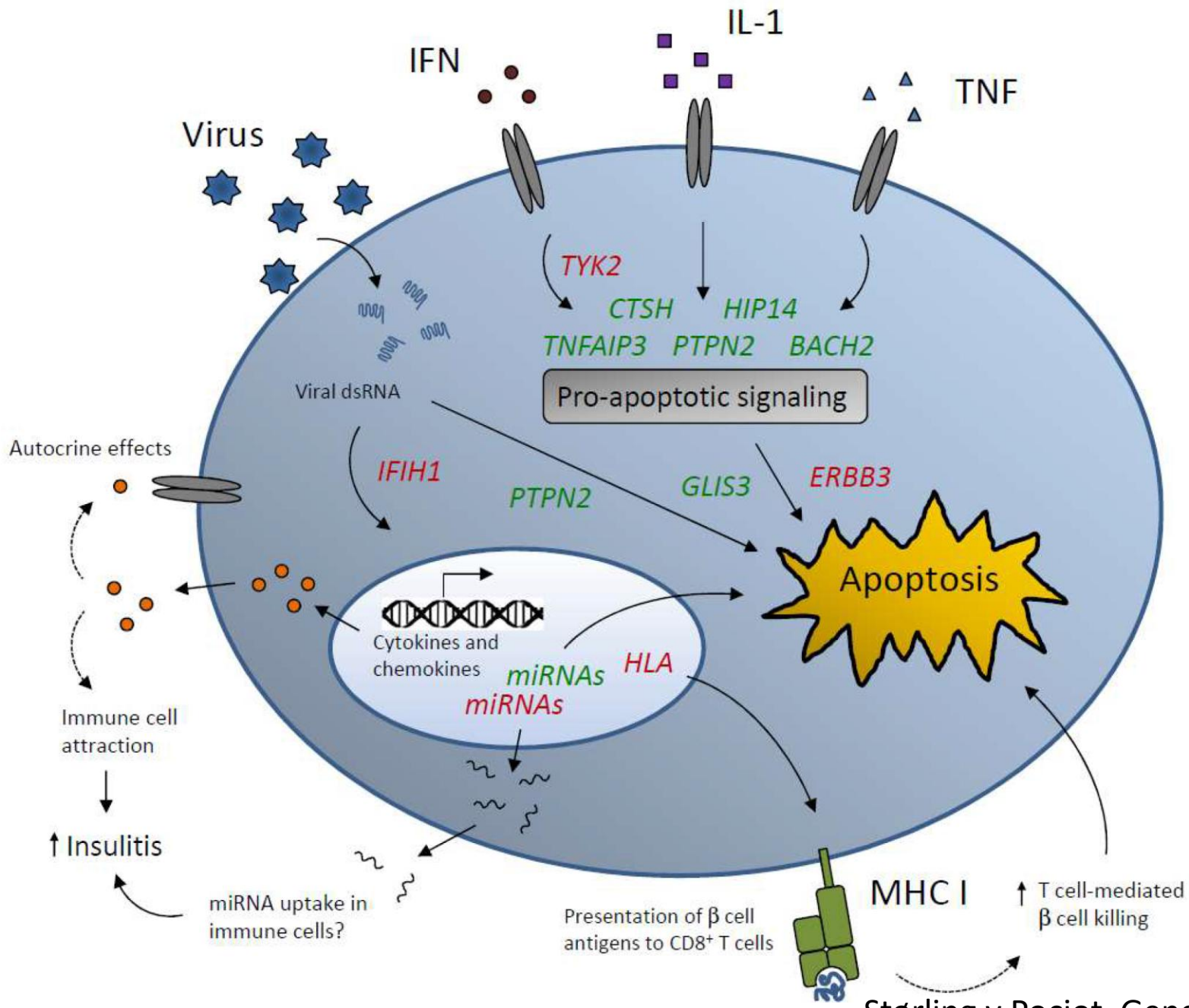


Review

Type 1 Diabetes Candidate Genes Linked to Pancreatic Islet Cell Inflammation and Beta-Cell Apoptosis

Joachim Sterling¹ and Flemming Pociot^{1,2,*}

- Muchos de los genes asociados a la DM1 se expresan en la célula β
- Vías de señalización relacionadas con
 - Inmunidad innata
 - Actividad anti-vírica
 - Fenotipo de la célula β
 - Susceptibilidad a la apoptosis



Predictors of associated autoimmune diseases in families with type 1 diabetes: results from the Type 1 Diabetes Genetics Consortium

Wagner et al

- La presencia de otras enfermedades autoinmunes en la DM1 (14%) se asoció con:
 - Historia familiar
 - Ser mujer
 - Diagnóstico más tardío de la diabetes
 - Anti-GAD+
 - HLA DRB1*0301-DQA1*0501-DQB1*0201 (DR3)



genes

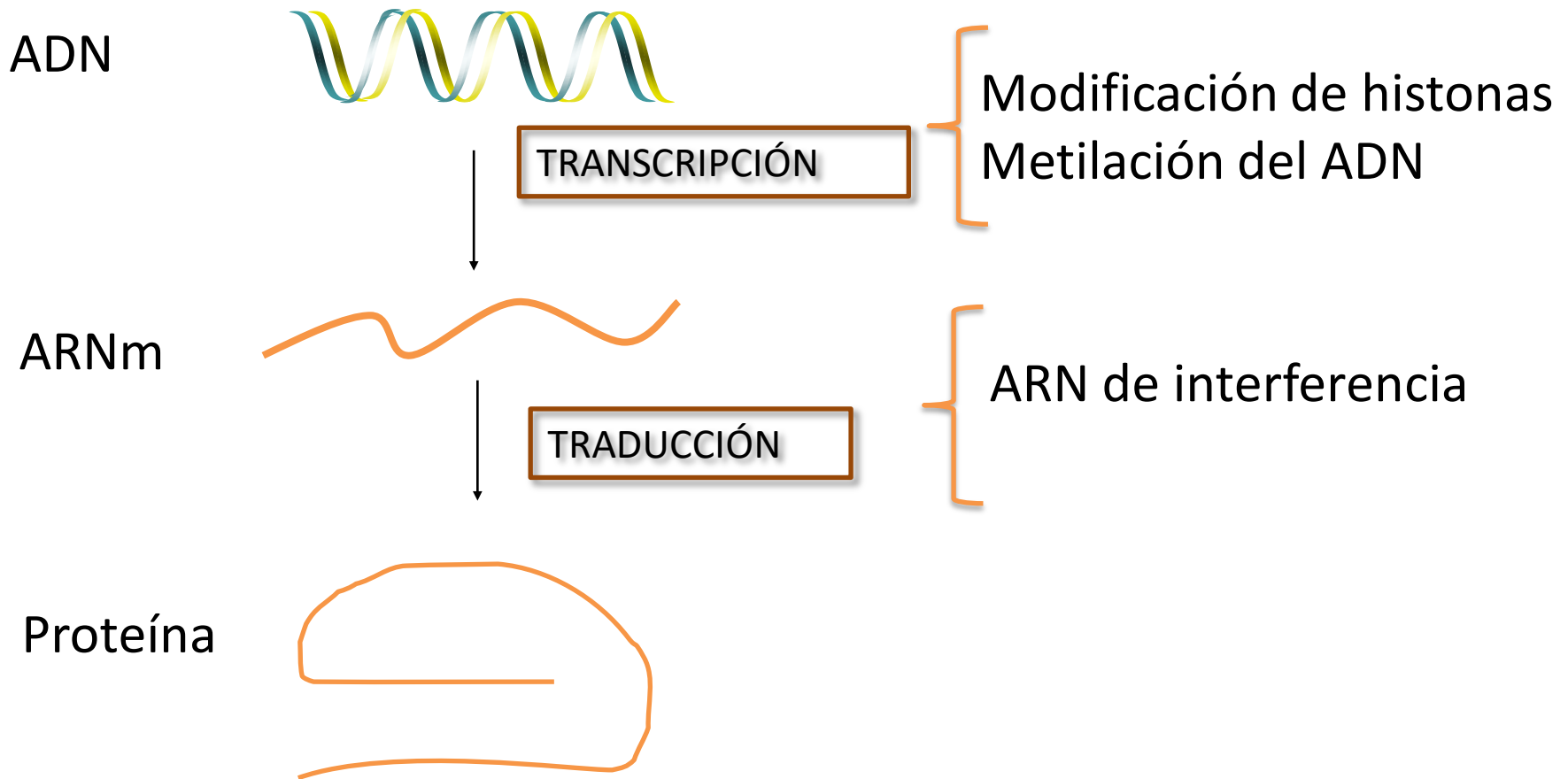
Review

Type 1 Diabetes Candidate Genes Linked to Pancreatic Islet Cell Inflammation and Beta-Cell Apoptosis

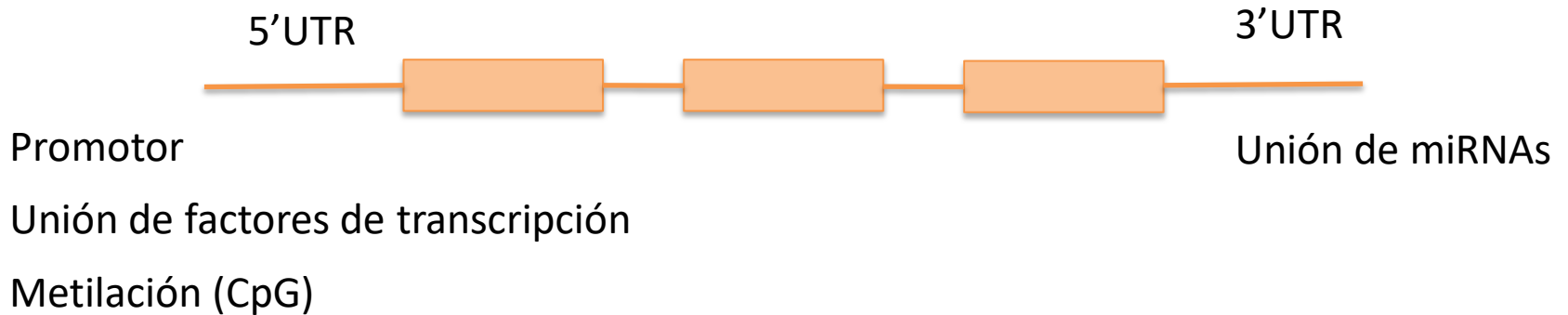
Joachim Sterling¹ and Flemming Pociot^{1,2,*}

- Más del **75%** de los SNPs asociados con riesgo de DM1 están en regiones **no codificantes**

Regulación de la expresión génica



Regulación de la expresión génica

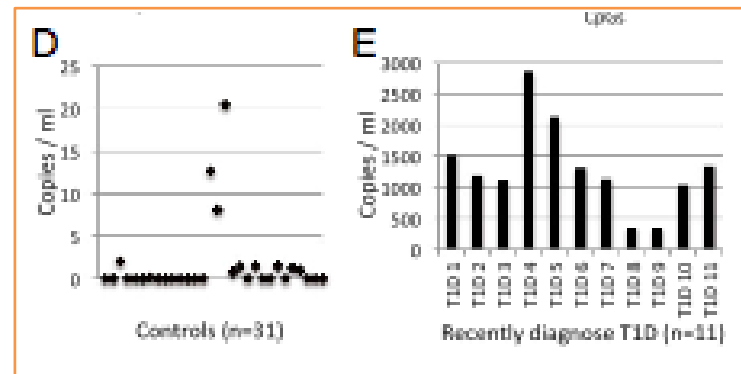


Identification of tissue-specific cell death using methylation patterns of circulating DNA

PNAS 2016


Roni Lehmann-Werman^{a,1}, Daniel Neiman^{a,1}, Hai Zemmour^{a,1}, Joshua Moss^{a,1}, Judith Magenheim^a, Adi Vaknin-Dembinsky^b, Sten Rubertsson^c, Bengt Nellgård^d, Kaj Blennow^e, Henrik Zetterberg^{e,f}, Kirsty Spalding^g, Michael J. Haller^h, Clive H. Wasserfall^h, Desmond A. Schatz^h, Carla J. Greenbaumⁱ, Craig Dorrell^j, Markus Grompe^j, Aviad Zick^k, Ayala Hubert^k, Myriam Maoz^k, Volker Fendrich^l, Detlef K. Bartsch^l, Talia Golan^m, Shmuel A. Ben Sasson^a, Gideon Zamirⁿ, Aharon Razin^a, Howard Cedar^a, A. M. James Shapiro^o, Benjamin Glaser^{a,2}, Ruth Shemer^{a,2}, and Yuval Dor^{a,2}

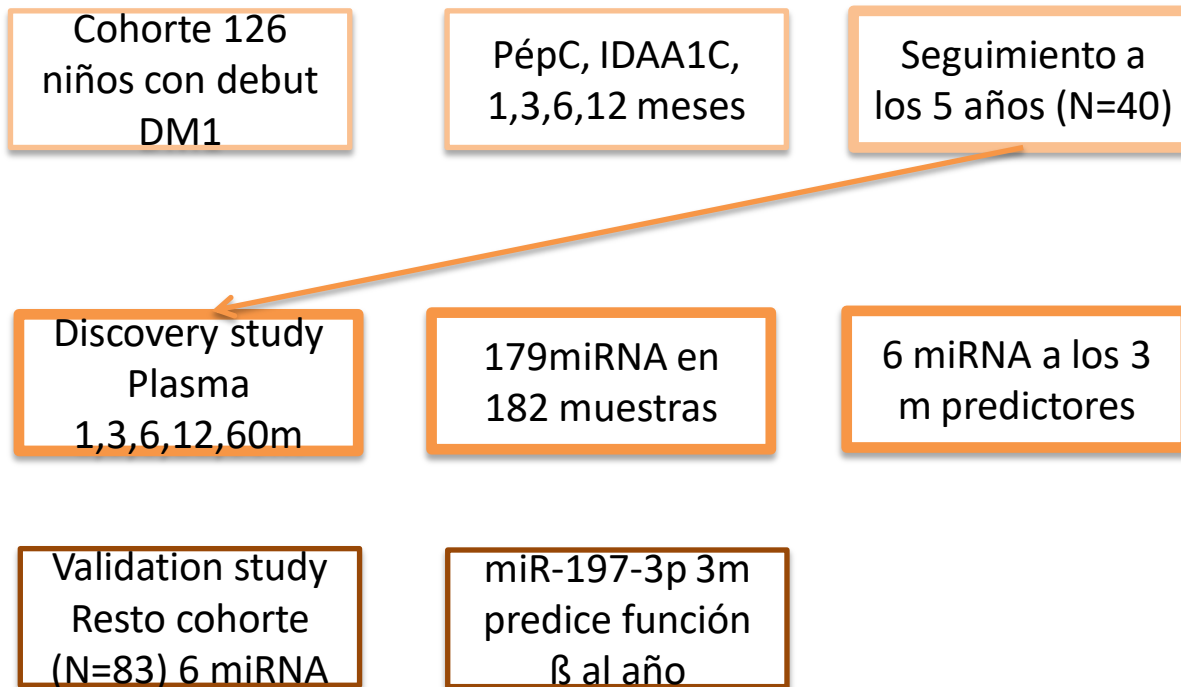
- La muerte celular se asocia a liberación de ADN fragmentado
- El gen *INS* está codificado en todas las células
- En la célula β , su promotor está **desmetilado** (activado)
- Se demostró mayor número de copias de promotor desmetilado de *INS* en pacientes con reciente diagnóstico de DM1 que en controles (y también en receptores de islotes)





Circulating microRNA levels predict residual beta cell function and glycaemic control in children with type 1 diabetes mellitus

Nasim Samandari¹ · Aashiq H. Mirza^{1,2} · Lotte B. Nielsen¹ · Simranjeet Kaur¹ · Philip Hougaard³ · Siri Fredheim¹ · Henrik B. Mortensen^{1,4} · Flemming Pociot^{1,2,4} 



Genética de la DM1: aplicaciones

- Predicción de riesgo
 - Intervenciones preventivas
- Conocimiento de la patogenia
 - Historia natural
 - Mecanismos implicados
 - Comparación con otras enfermedades autoinmunes
- **Diagnóstico diferencial**
 - Otros tipos de diabetes

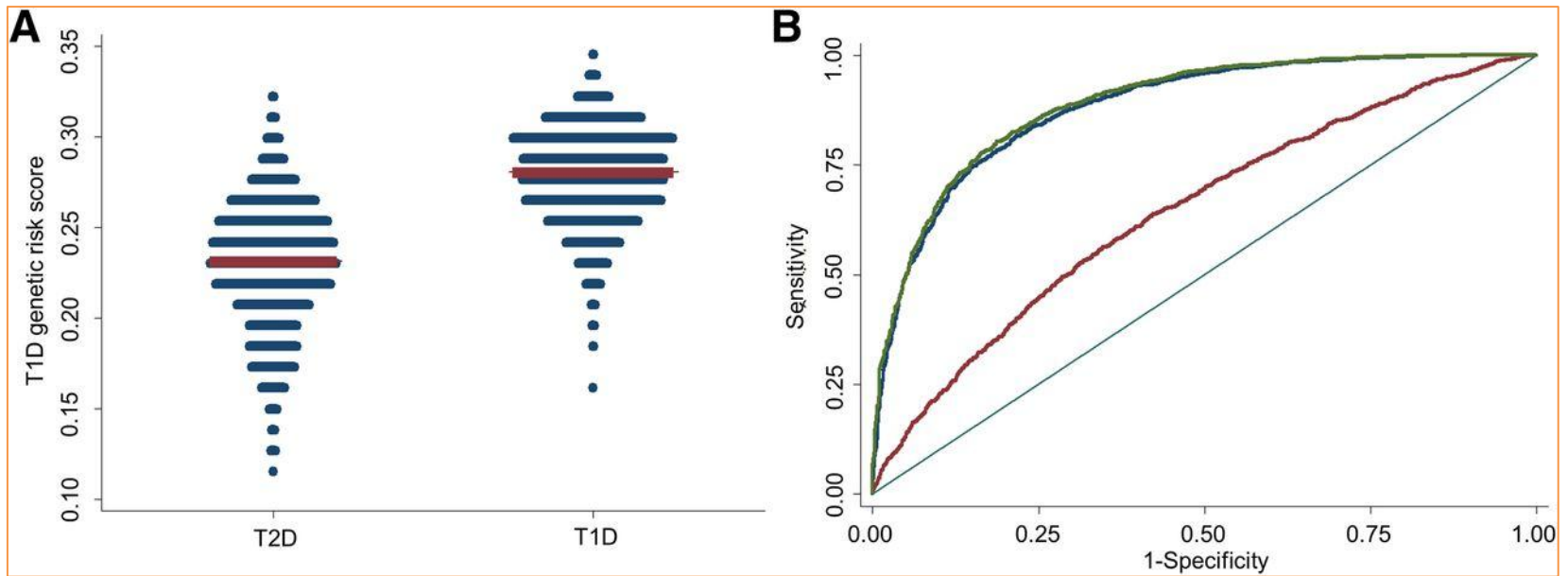
A Type 1 Diabetes Genetic Risk Score Can Aid Discrimination Between Type 1 and Type 2 Diabetes in Young Adults

Diabetes Care 2016;39:337–344 | DOI: 10.2337/dc15-1111

*Richard A. Oram,^{1,2,3} Kashyap Patel,^{1,3}
Anita Hill,³ Beverley Shields,¹
Timothy J. McDonald,^{1,4} Angus Jones,^{1,3}
Andrew T. Hattersley,^{1,3} and
Michael N. Weedon¹*

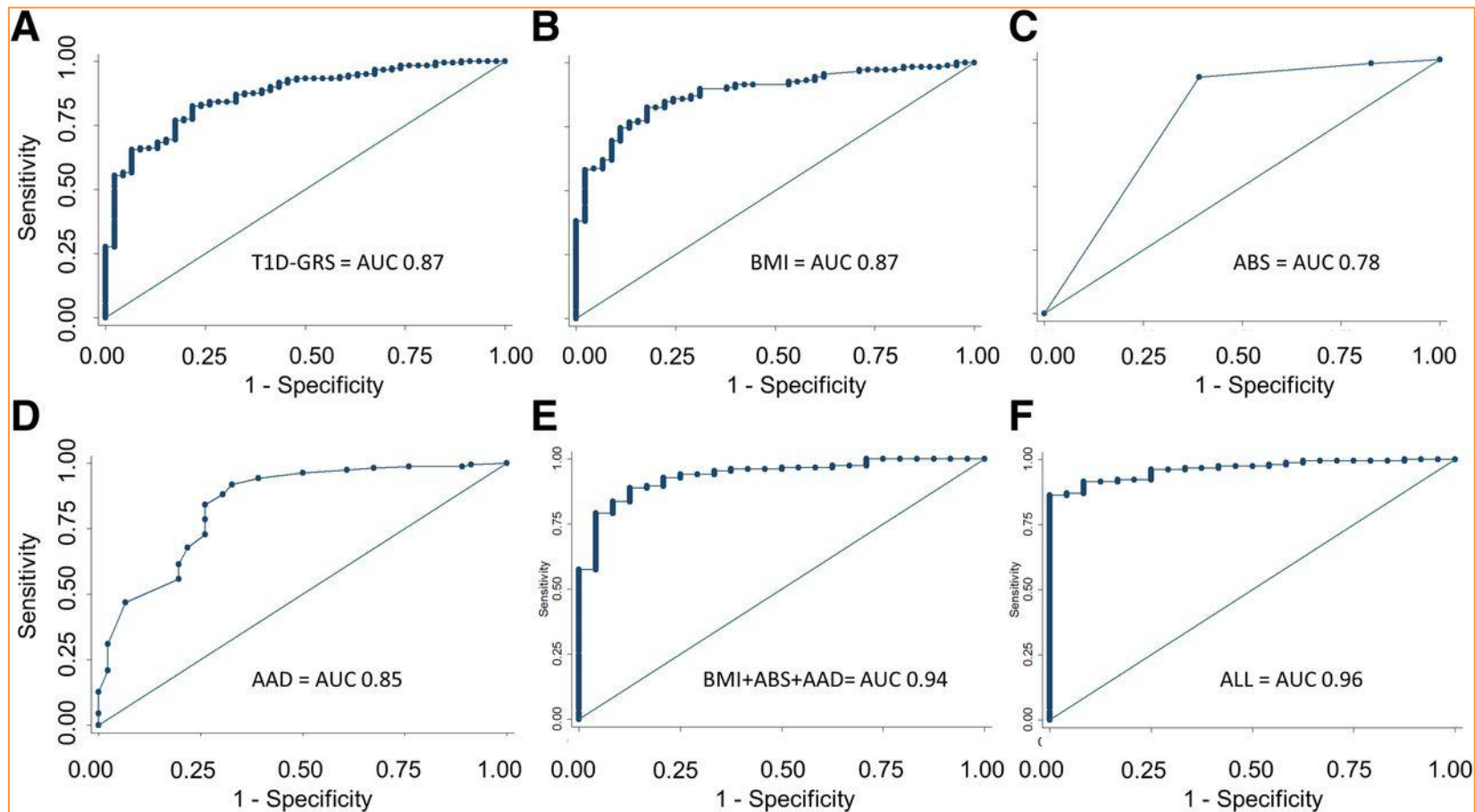
- A partir de los datos publicados generan:
 - Score de riesgo de DM1 (HLA y no-HLA) (t1dbase)
 - Score de riesgo de DM2 (DIAGRAM)
- Los evalúan en cohortes ya definidas (WTCCC) clínicamente como DM1 y DM2
- Utilizan el de DM1 para identificar deficiencia de insulina

Discriminación de DM1 y DM2 (definidos por WTCCC) utilizando el *T1D risk score*



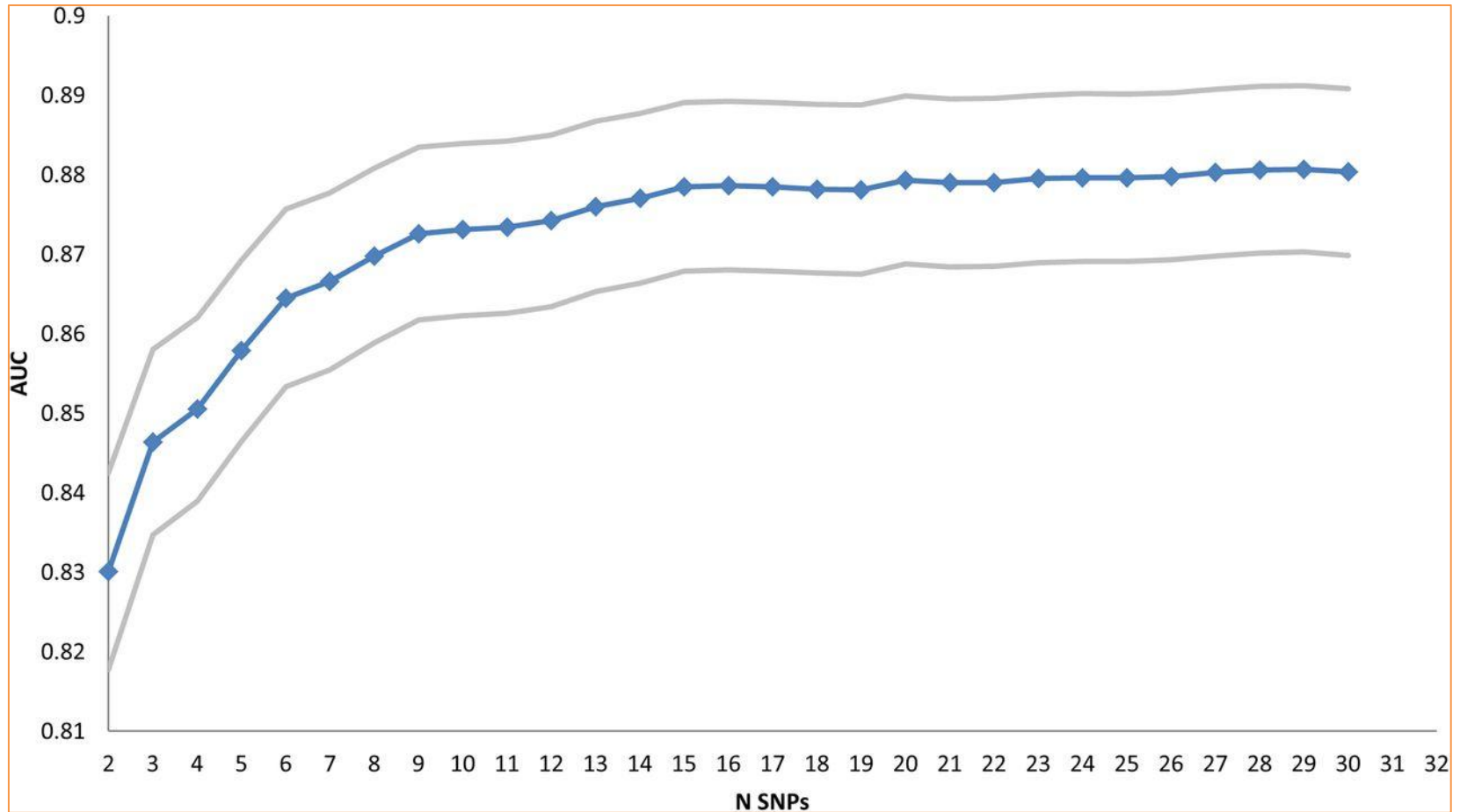
Richard A. Oram et al. *Dia Care* 2016;39:337-344

A series of ROC analyses demonstrating that the T1D GRS is an additive and independent predictor of insulin deficiency in young adults with diabetes when compared with known biomarker and clinical discriminators.



Richard A. Oram et al. *Dia Care* 2016;39:337-344

Área bajo la curva ROC del score de riesgo genético DM1 según el número de SNPs incluidos

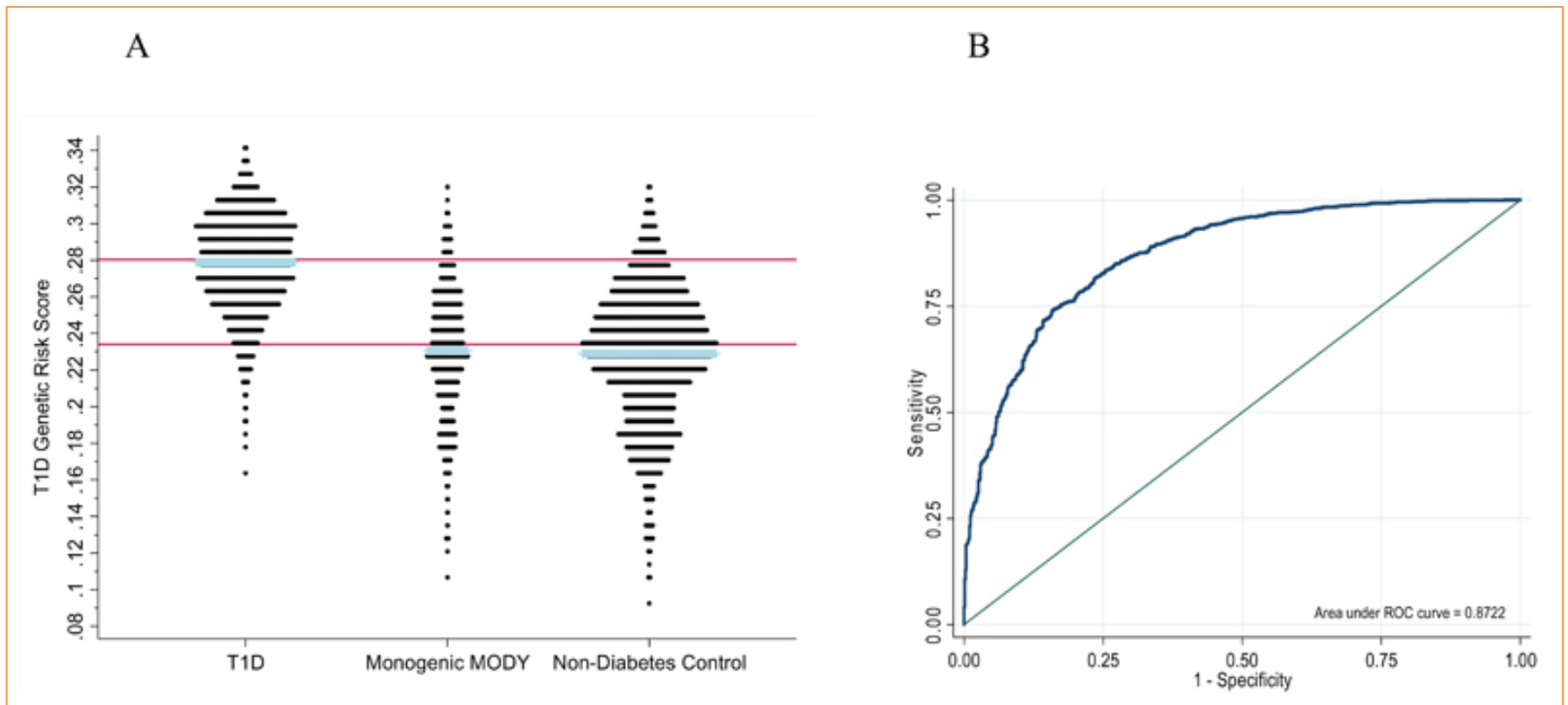


Richard A. Oram et al. *Diabetes Care* 2016;39:337-344

DM1 vs Monogénica

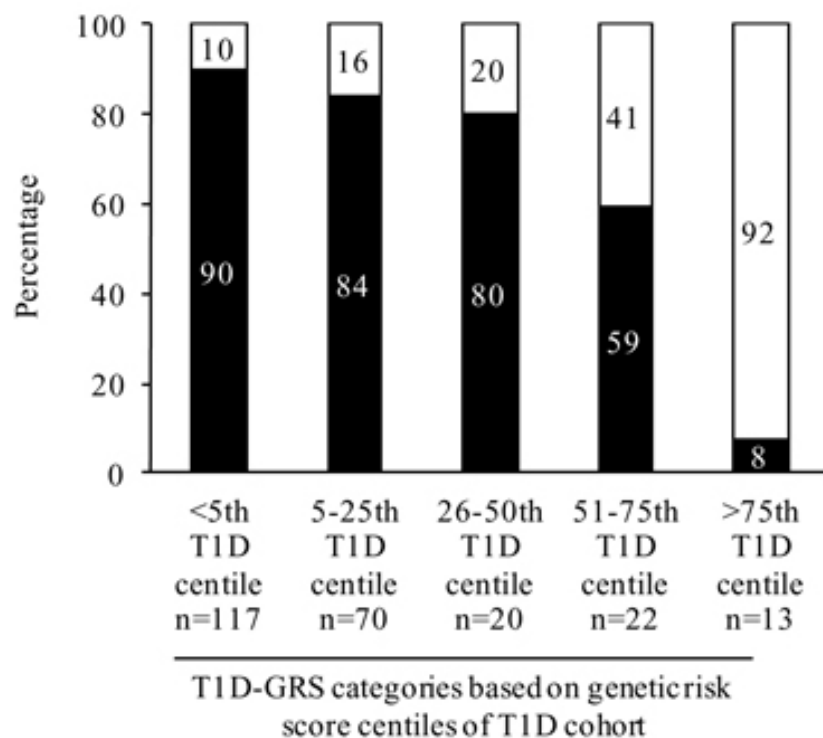
- Utilizando el mismo score de riesgo genético que en el estudio anterior
- Establecimiento de puntos de corte:
 - DM monogénica con gen conocido
 - DM1 bien caracterizada
- Aplicación a grupos de difícil diagnóstico
 - Diabetes neonatal sin gen identificado

Score genético de DM1

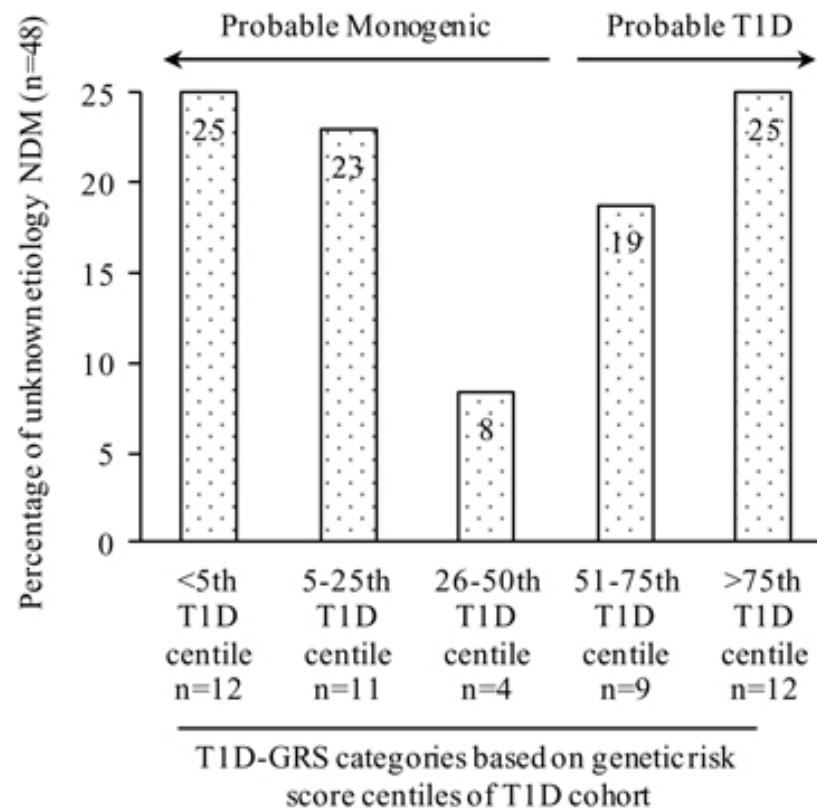


Aplicación para diagnóstico

A



B



Genética de la DM1: conclusiones

- **Predicción de riesgo**
 - Loci no-HLA añaden poco al HLA de clase II
- **Conocimiento de la patogenia**
 - Historia natural: heterogeneidad, desde el inicio
 - Genes comunes con otras enfermedades autoinmune
 - Elementos reguladores: importancia de la célula β
 - Nuevos marcadores de daño de la célula β
- **Diagnóstico diferencial**
 - HLA y *DRS* complemento de anticuerpos, péptido C y otros genes (D. Monogénica). Identificación de necesidad de insulina