



LUND  
UNIVERSITY

# Virus + omgivning = autoimmunitet + år = typ 1-diabetes?

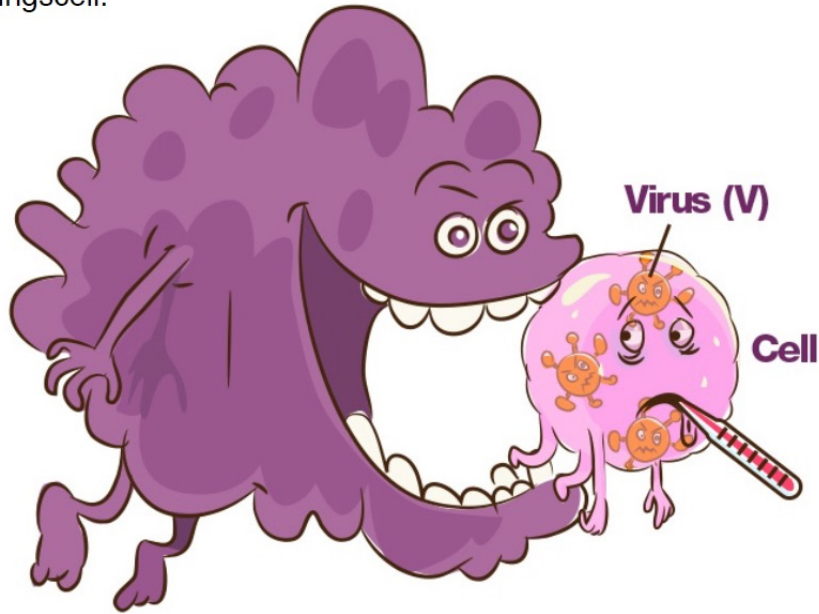
---

ÅKE LERNMARK, LUNDS UNIVERSITET CRC, MALMÖ



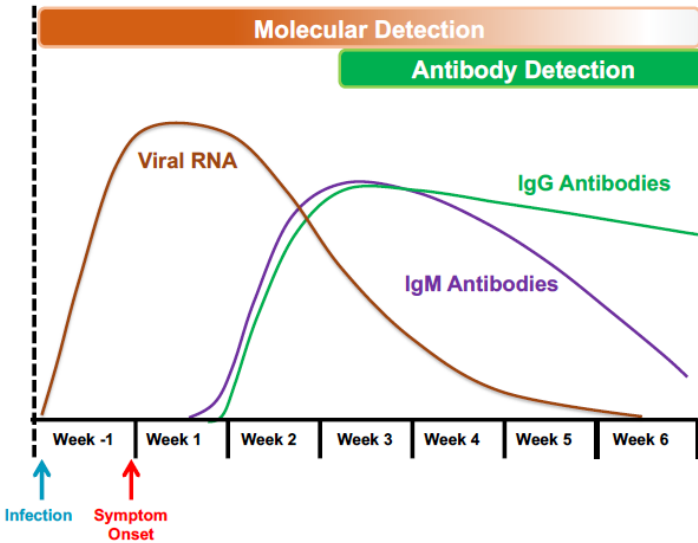
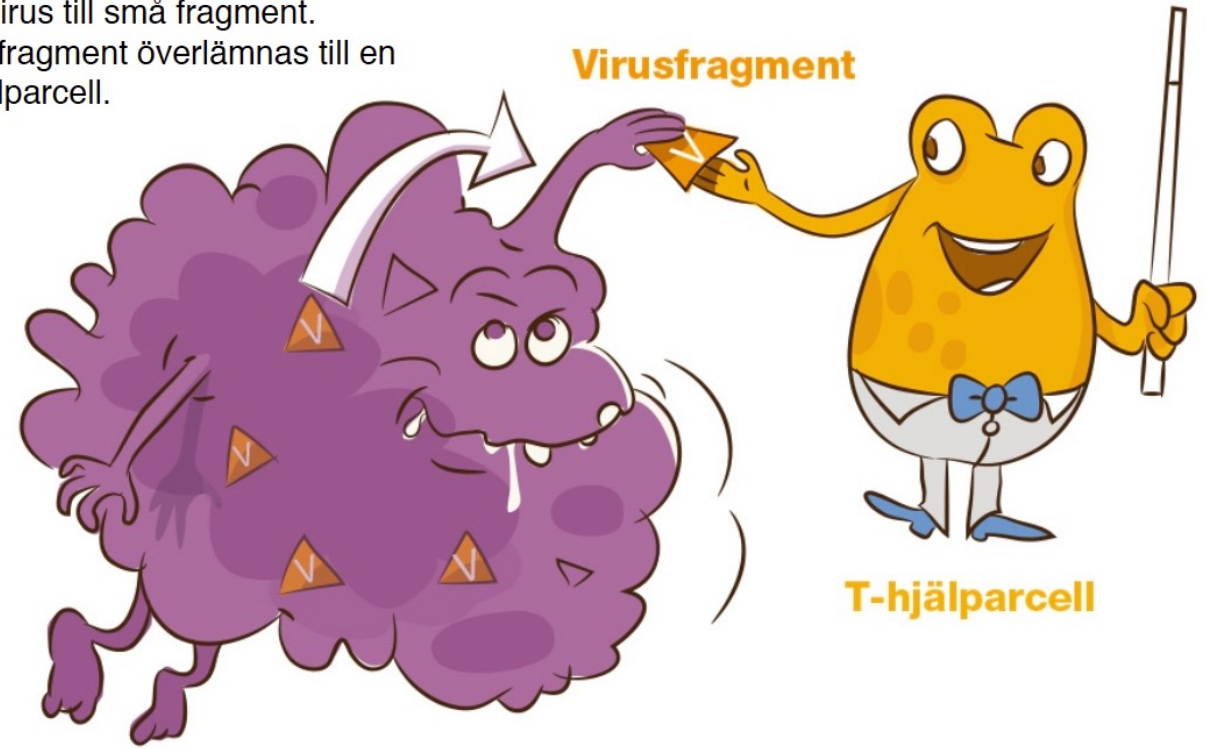
# HYPOTES

En virusinfekterad cell blir uppäten av en Renhållningscell.



Renhållningscell

Renhållningscellen bryter ner både cell och virus till små fragment.  
Virusfragment överlämnas till en T-hjälparcell.

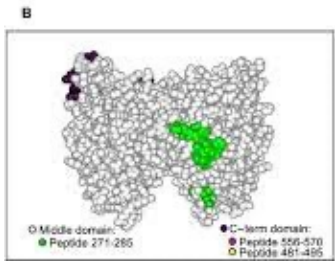
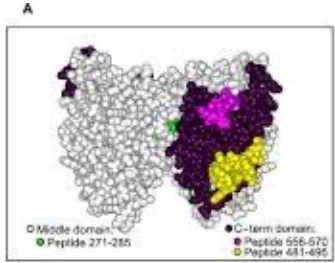


HLA-DR, DQ och DP är nyckelprotein för att presentera virusantigen.

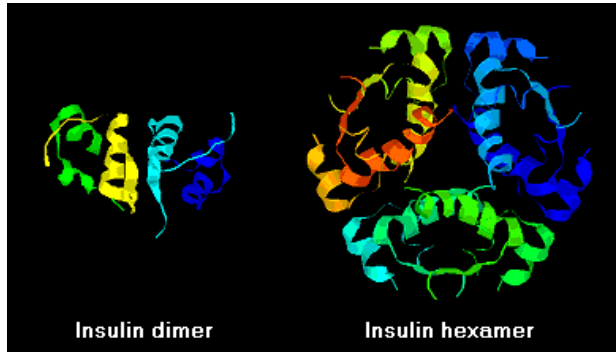
Cytotoxiska T celler (CD8) - dödar virusinfekterade celler.

B lymfocyter - gör antikroppar mot virus

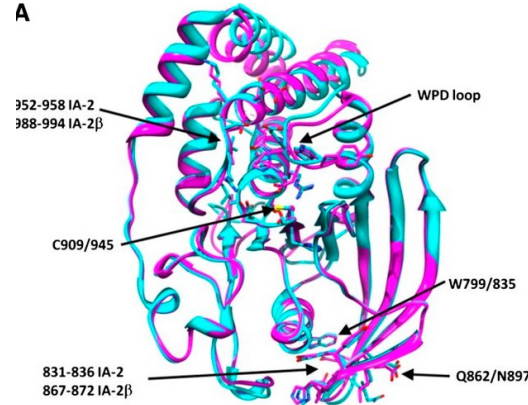
# AUTOANTIKROPPAR ÄR BIOMARKÖRER



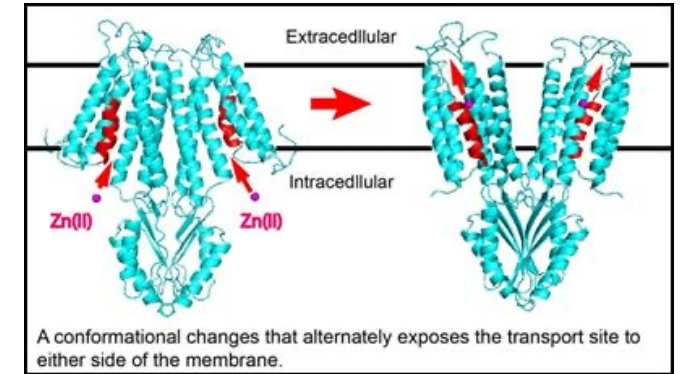
GAD65  
**GADA**



Insulin  
**IAA**



IA-2  
**IA-2A**

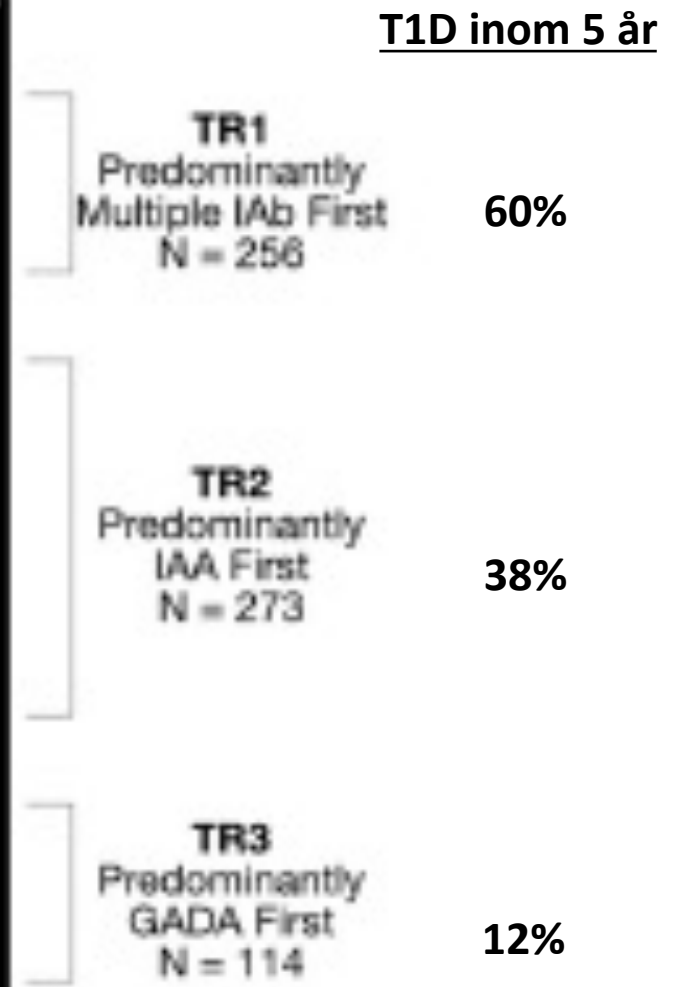
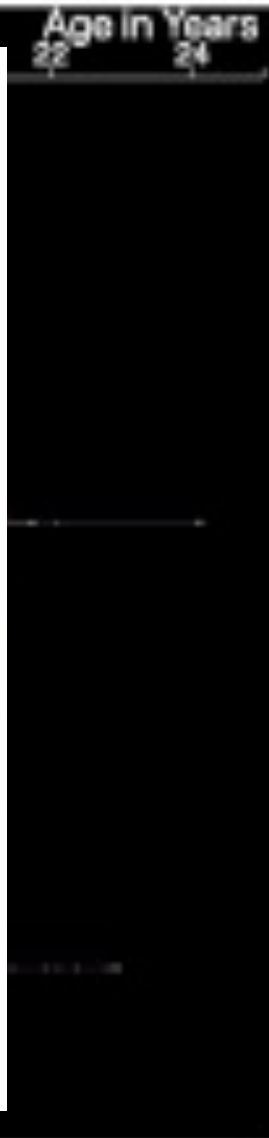
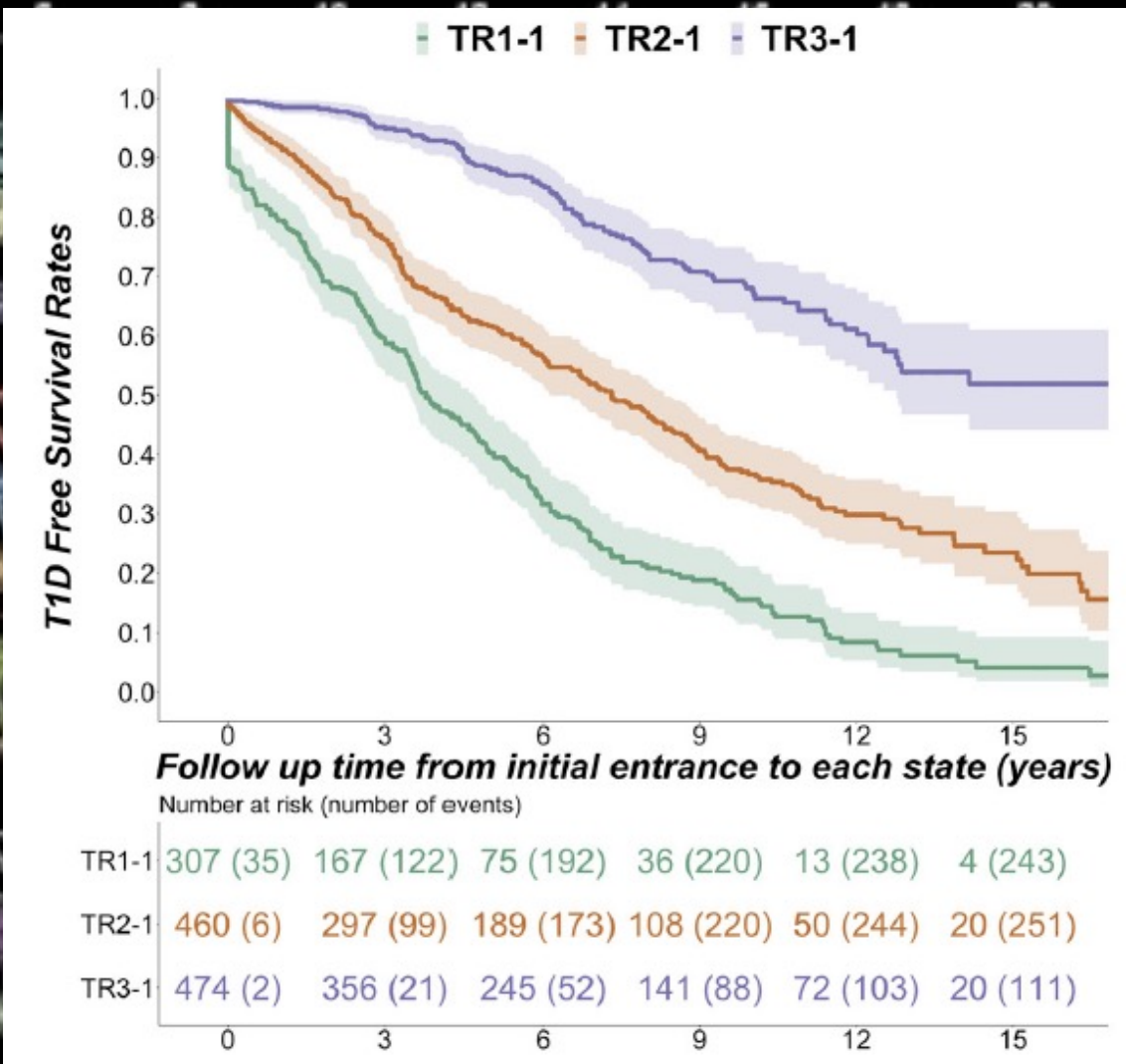
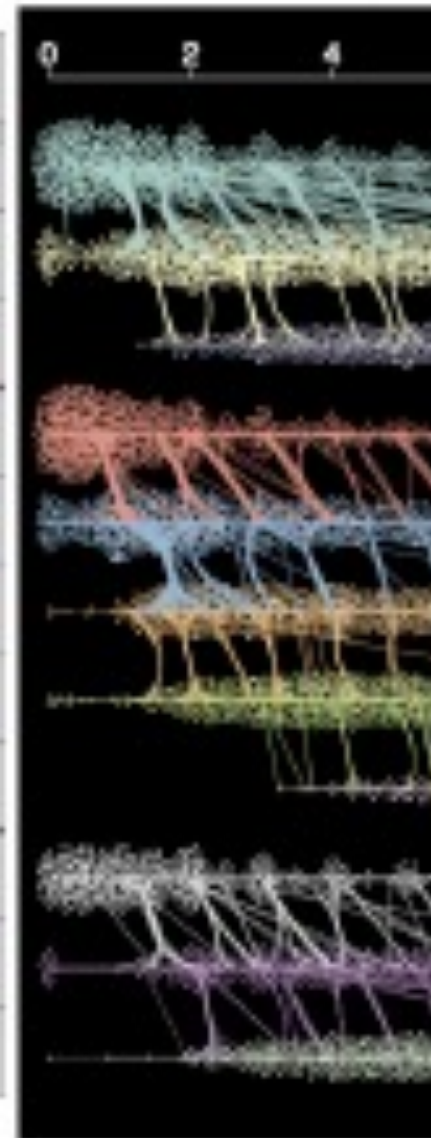


ZnT8  
**ZnT8A**

EMA har godkänt ö-cellsautoantikroppar som "Enrichment Biomarkers" och effektmått i kliniska studier att förebygga – bromsa- patogenesisen som leder till klinisk diagnos av diabetes.



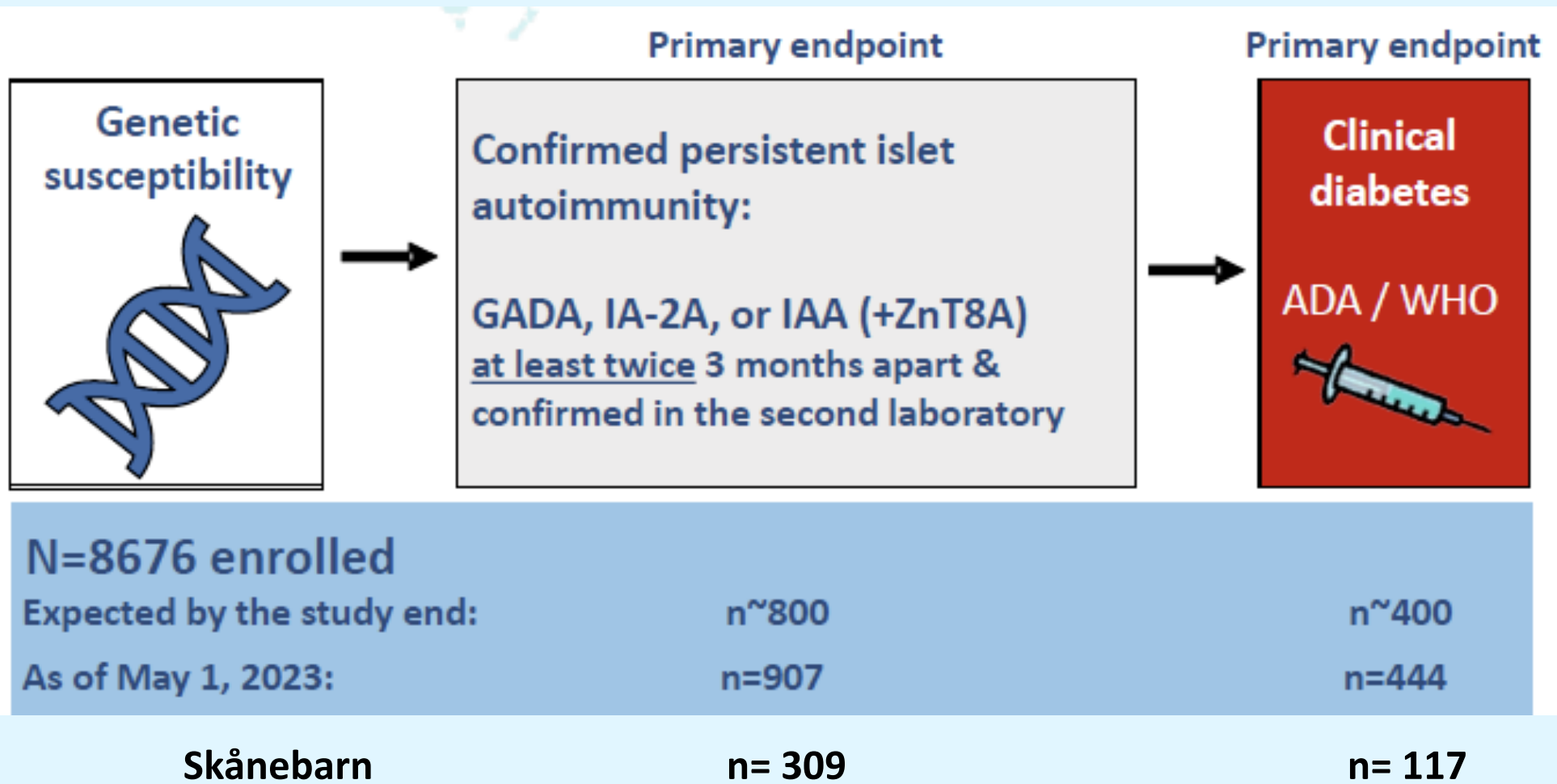
EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH



Totalt 24 662 barn från Finland, Sverige, USA och Tyskland följdes i upp till 15 år fram till diagnos av typ 1-diabetes. Kwon et al, T1DI Study Group. Progression of type 1 diabetes from latency to symptomatic disease is predicted by distinct autoimmune trajectories. Nat Commun. 2022 Mar 21;13(1):1514.

# TEDDY VILLE TA REDA PÅ VILKEN AUTOANTIKRÖPP SOM KOM FÖRST - OCH VARFÖR!

5



**2004-2010**

440,000 nyfödda barn

HLA DQ2/8  
DQ8/8  
DQ4/8  
DQ2/2

7.5% av nyfödda barn

2528/8676 Skånebarn

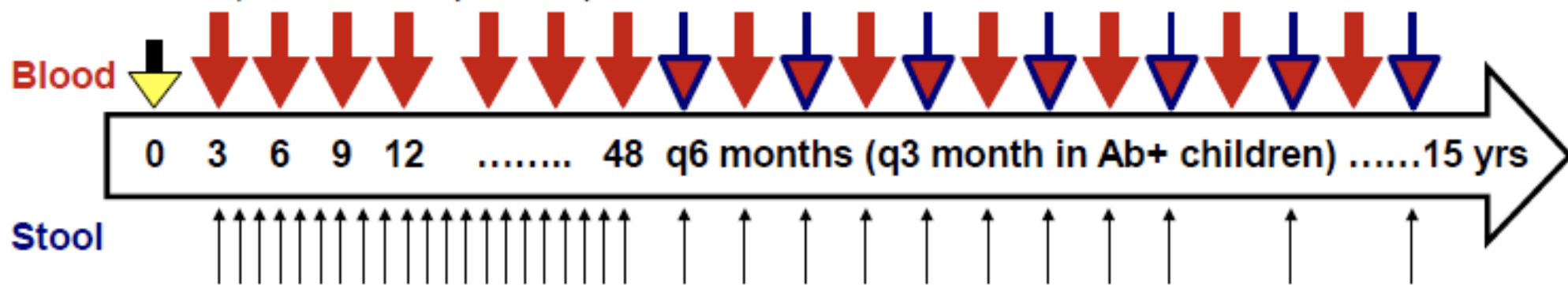
1143 (45%) har åldrats ut ur studien i Skåne.

TEDDY studien fångar c:a 45% av förväntat antal diabetesbarn. Första gradssläkting 10%.

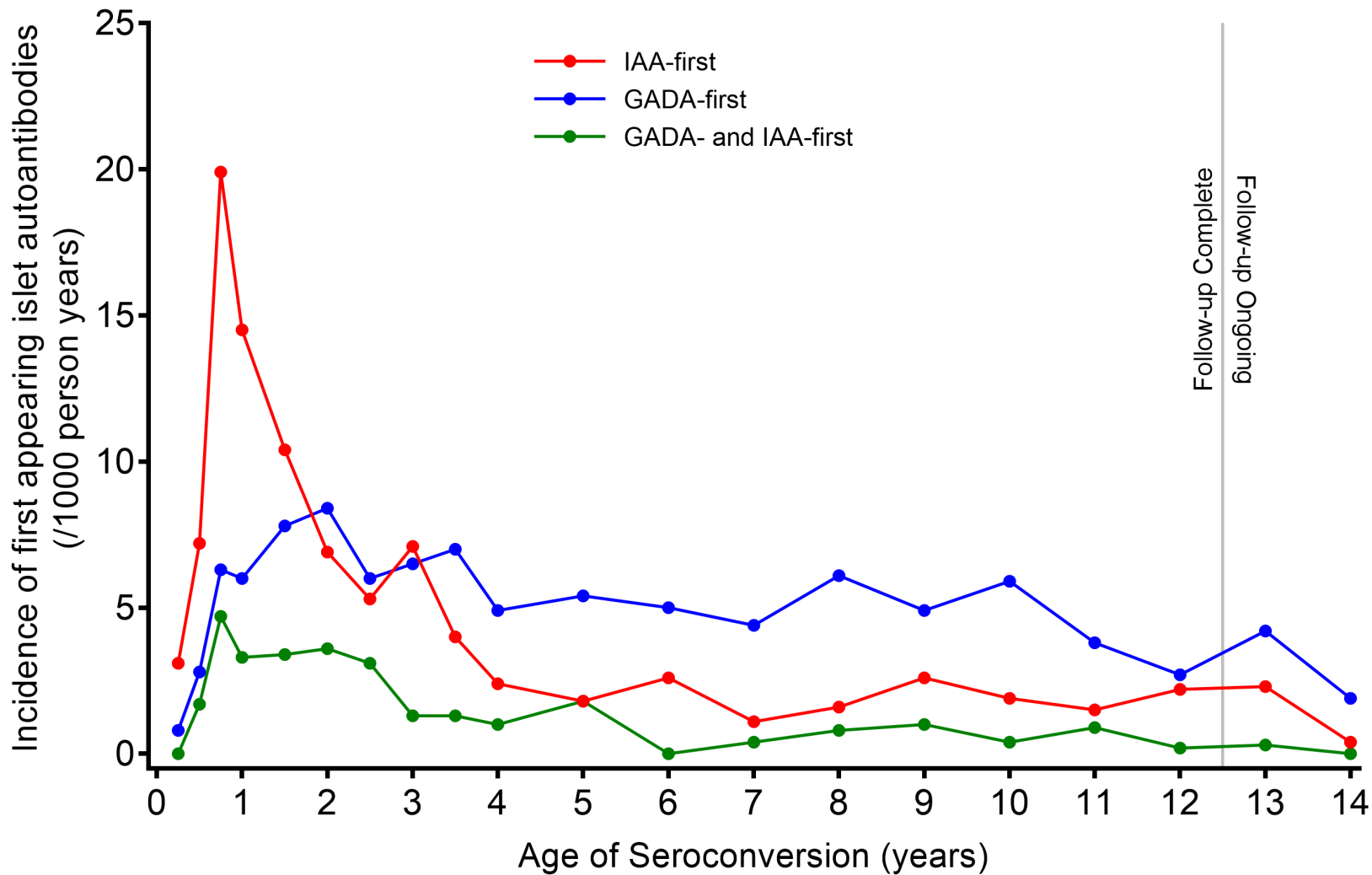
# Study Design/Methods

## Clinic visits every 3 months (including ab+ children older than 4):

- **Blood sampled for:** GADA, IAA, IA-2A, ZnT8A; DNA, mRNA, HbA1c, thyroid abs, TSH, OGTT, PBMC, transglutaminase abs, storage plasma/serum, infectious agents, erythrocytes, dietary biomarkers, and serum cytokines/inflammation markers



- **Stool** samples collected monthly through 48 mos. → quarterly through 10 yrs. → biannual thereafter (collection discontinued in August 2018)
- Additional samples: **urine**, **nasal** swabs, **tap water**, **toenail** clippings, **salivary** cortisol, and primary **teeth**
- **Interviews/questionnaires:** maternal pregnancy diet (FFQ of selected foods), infections, and smoking; child's 24-hr recall, 3-day food record, dietary supplements; weight and length/height measurements; negative life events, parental anxiety, depression, records of infections, medications, allergies, hospitalizations, immunizations; family history, DNA from parents/siblings; physical activity assessment; pubertal status assessment; re-enrollment of subjects lost; school/activity groups



<b>GADA only</b>	<b>263 (41%)</b>
<b>IAA only</b>	<b>255 (39%)</b>
<b>GADA &amp; IAA</b>	<b>83 (13%)</b>
IA2A only	15 (2%)
IAA & IA2A	7 (1%)
GADA & IA2A	5 (1%)
GADA,IA2A,IAA	17 (3%)

Krischer et al *Diabetes Care.*  
45(10):2271-2281, 2022.

All TEDDY data from here: <https://repository.niddk.nih.gov/studies/teddy/>

All requestors from here: <https://repository.niddk.nih.gov/requests/approved/data>  
n=48



# FRÅGEFORMULÄR TILL FÖRÄLDRARNA

## IAA SOM FÖRSTA AUTOANTIKROPP

FÖRÄLDRAR RAPPORTERADE **ÖVRE LUFTVÄGSINFEKTION** 3-6 MÅNADER INNAN IAA SOM FÖRSTA AUTOANTIKROPP.

GASTROENTERIT (NORWALK) FÖRE ETT ÅRS ÅLDER : 5X ÖKAD RISK FÖR IAA VID 2-4 ÅRS ÅLDER.

GASTROENTERIT MELLAN 1-2 ÅRS ÅLDER: MINSKAD RISK FÖR IAA UPP TILL 10 ÅRS ÅLDER.

## GADA SOM FÖRSTA AUTOANTIKROPP

FÖRÄLDRAR RAPPORTERADE **GASTROENTERIT** 3-9 MÅNADER INNAN GADA SOM FÖRSTA AUTOANTIKROPP.

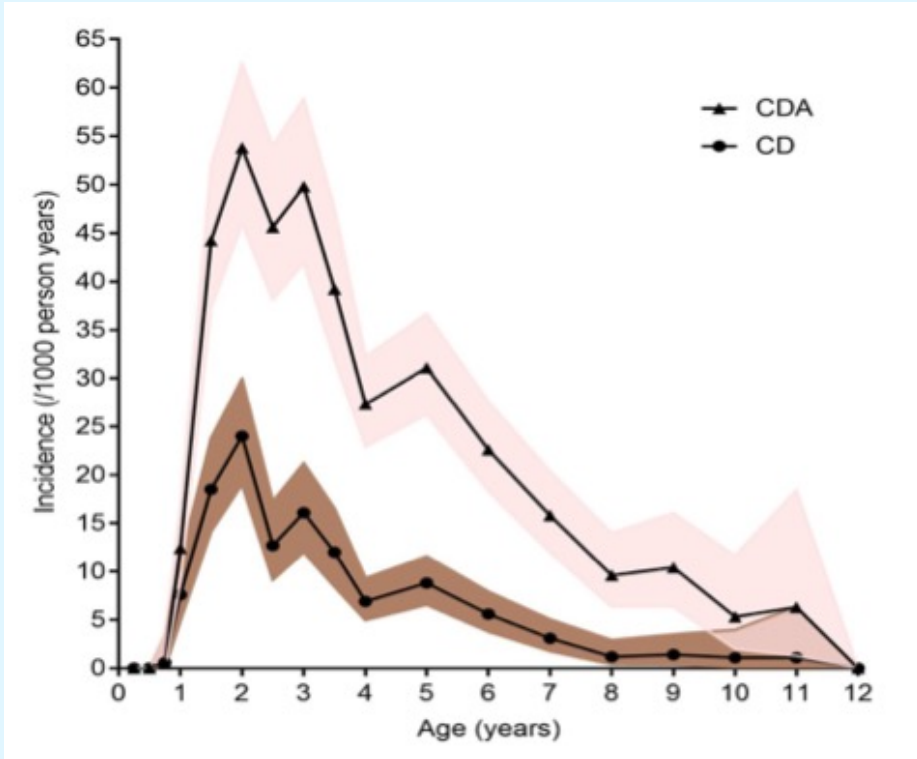
Lönnrot et al. Diabetologia. 60:1931-1940, 2017.

Lönnrot et al. Diabetes Care. 46:1908-1915, 2023.

# VAD PÅGÅR HÄR? VI FÅR TA HJÄLP!



# En katalysator behövs!



- Vävnadstransglutaminas autoantikroppar (CDA)
- Celiaki (CD)
  - Ingår i TEDDY protokollet
  - Topp vid 2-3 års ålder
  - Kort tid till diagnos
  - DR3-DQ2
  - Rotavirus är en kandidat
  - Gluten är katalysator

**Andrén Aronsson C**, Lee HS, Hård Af Segerstad EM, Uusitalo U, Yang J, Koletzko S, Liu E, Kurppa K, Bingley PJ, Toppari J, Ziegler AG, She JX, Hagopian WA, Rewers M, Akolkar B, Krischer JP, Virtanen SM, Norris JM, **Agardh D**;  
TEDDY Study Group.

Association of Gluten Intake During the First 5 Years of Life With Incidence of Celiac Disease Autoimmunity and Celiac Disease Among Children at Increased Risk. JAMA. 2019 Aug 13;322(6):514-523.



# TVÅ VARIANTER AV TYP 1 DIABETES

- “IAA-FÖRST”

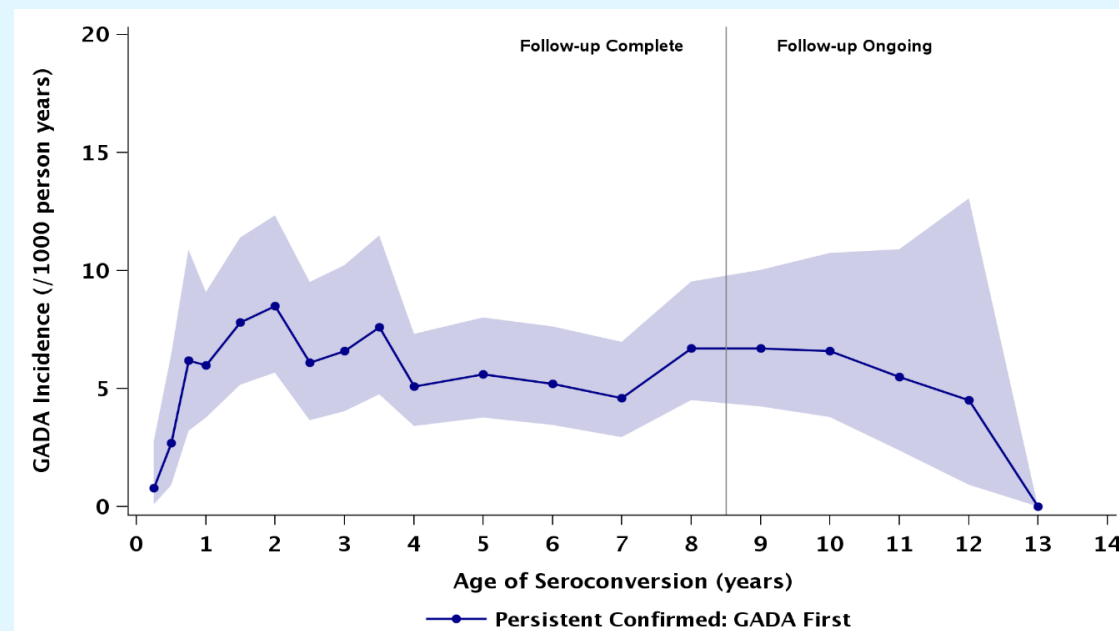
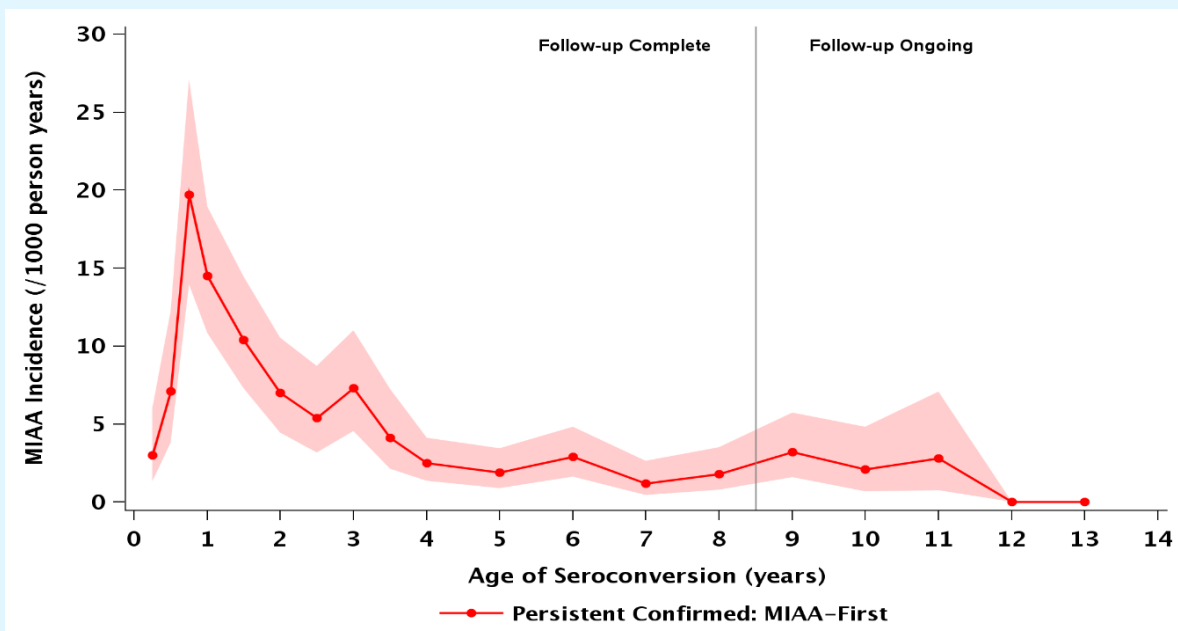
- Etiologi

- Enterovirus B - DR4-DQ8 barn
- Långtidsutsöndrare
- Supplerande gener: *INS*, *PTPN22*, *UBASH3A*
- Antigen presenterande celler visar insulinpeptider i stället för virus= autoimmunitet
- Katalysator: ????

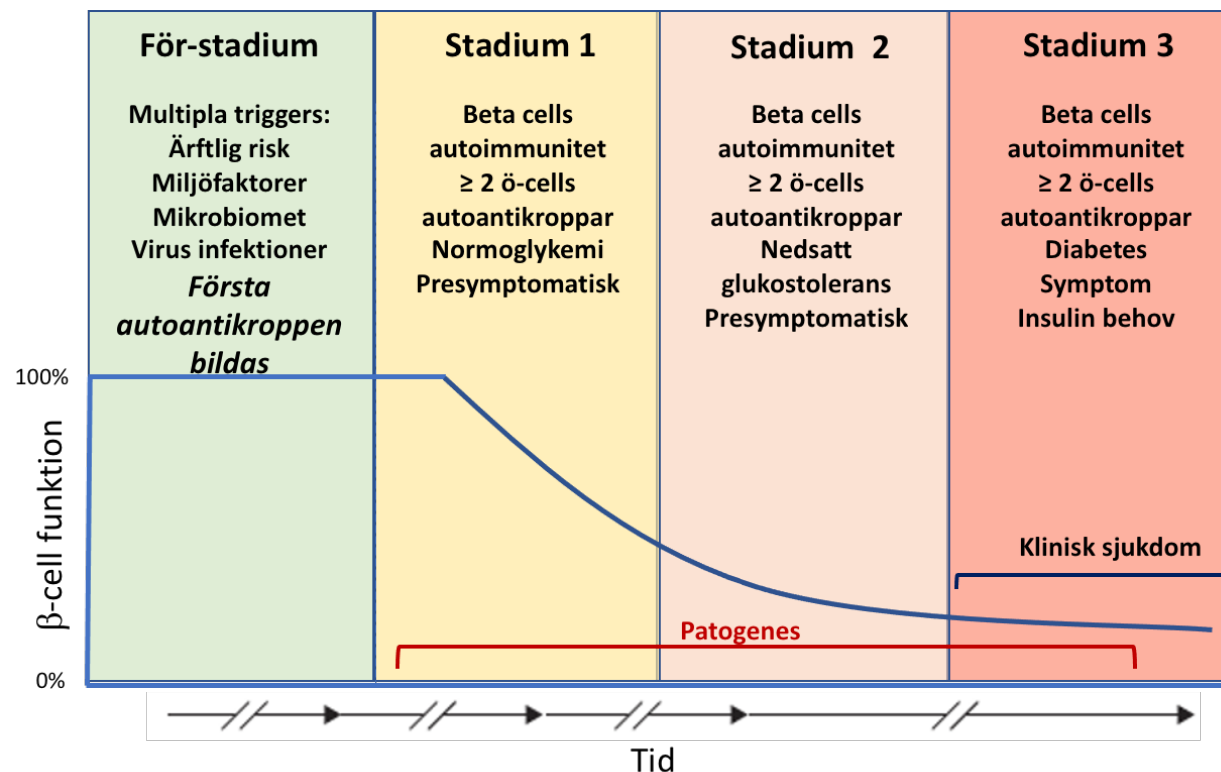
- “GADA-FÖRST”

- Etiologi

- Adenovirus F, Noro virus - DR3-DQ2 children
- *BACH2*
- Antigen presenterande visar GAD peptider i stället för virus= autoimmunitet
- Katalysator: ökat proteinintag I kosten



# ETIOLOGI, PATOGENES OCH BEHANDLING



1. Primär prevention:
  1. Vaccinera mot virus och motverka katalysator
  2. Oralt insulin (POInT studien) immuntolerans
2. Sekundär prevention: BROMSMEDICIN
  1. Teplizumab (Sanofi) – stadium 2. FDA godkänt – *2 års fördröjning*
  2. Fysisk aktivitet minskade risken att utveckla autoimmun diabetes hos barn i åldern 5-15 år med två eller flera autoantikroppar – *2 års fördröjning*. Diabetes Care Juli 2023.

## Physical Activity and the Development of Islet Autoimmunity and Type 1 Diabetes in 5–15-Year-Old Children Followed in the TEDDY Study

Xiang Liu, Suzanne Bennett Johnson, Kristian F. Lynch, Kerry Cordan, Russell Pate, Martha D. Butterworth, Åke Lemmark, William A. Hagopian, Marian J. Rewers, Richard A. McIndoe, Jorma Toppari, Anette-G. Ziegler, Beena Akolkar, Jeffrey P. Krischer, Jimin Yang, and the TEDDY Study Group

*Diabetes Care* 2023;46(7):1–8 | <https://doi.org/10.2337/dc23-0036>



# VACCINERA BORT TYP 1 DIABETES

- Enterovirus B (Coxsackie) vaccin:
  - Vactech, Ltd. i Tammerfors utvecklade
  - Provention Bio, USA fas 1 studie 100 personer lyckad
  - Sanofi köper Provention Bio och Teplizumab (\$2.9 miljarder).
- PRV-101 är ett polyvalent coxsackievirus B (CVB) vaccin.
- Vaccinera under första levnads månaden samtidigt med rotavirus vaccin.
- Vaccinet skulle kunna förhindra 50% av blivande typ 1 diabetes patienter. Sverige 1000/år blir 500/år.



# VAD KAN TEDDY LÄRA BLIVANDE FÖRÄLDRAR?



- 1) PROBIOTIKA UNDER FÖRSTA LEVNADSMÅNADEN MINSKAR RISKEN FÖR EN FÖRSTA AUTOANTIKROPP hos DQ2/8 barn. Sempers magdroppar.
- 2) Proteinrik mat under de första levnadsåren **ökade risken för GADA** som första autoantikropp.
- 3) Helamning minskar risk för allergisk rinit och övervikt men **inte** för en första autoantikropp.
- 4) Ökat EPA – fleromättad omega- 3- fettsyra (finns i fet fisk) under det första levnadsåret minskade risken.
- 5) Ökat LA- linolensyra – en annan omega- 3- fettsyra (som finns i olja, nötter, bönor, frön och fisk) **minskade** risken.
- 6) Ökat innehåll av SFA- en mättad fettsyra- och MUFA – en enkel omättad fettsyra – (som finns i kött och mejeriprodukter) **ökade** risken.
- 7) För mycket gluten ökar risken för celikai men inte för en första ö-autoantikropp.
- 8) Vitamin C skyddar mot IAA som första men inte GADA. Efter en första autoantikropp ingen effekt.
- 9) Lågt vitamin D ökar risken för en första autoantikropp.
- 10) Fysisk aktivitet bevarar betacellsfunktionen hos barn med två eller flera autoantikroppar.
- 11) Mamma med typ 1-diabetes skyddar mot IAA som första.

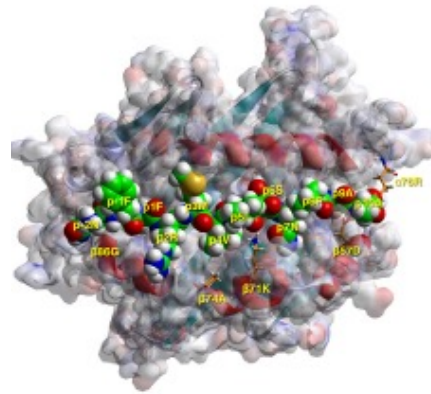
# Develop TCR-like antibodies to block autoantigen presentation

TCR-like antibodies in cancer therapy target MHC I + peptide

TCR-like antibodies in autoimmunity will target MHC II+ peptide

TCR-like antibodies need to recognize the trimolecular complex of MHC II – the 3-D structure formed by the MHC II + peptide: DQ2 and DQ8 specific.

Treatment will block the ability of the TCR on CD4+ T cells to recognize insulin or GAD65 peptides presentation on DQ8 and DQ2, respectively.





LUND  
UNIVERSITY