

Lasten diabeteksen perinnöllisyydestä



Professori Jorma Ilonen

Lapsuus- ja nuoruusiän eli tyypin 1 diabetes on esimerkki monitekijäisestä taudista, jossa sekä periytyvällä alttiudella että ympäristötekijöillä tiedetään olevan merkitystä. Altituden taudille on jo kauan tiedetty määräytyvän perinnöllisesti, toisaalta taudin nopean yleistymisen voivat selittää vain ympäristötekijät. Esimerkiksi Suomessa tautiin vuosittain sairastuvien lasten lukumäärä on kasvanut viisinkertaiseksi 50 vuoden aikana.

Jo 70-luvulla osoitettiin, että HLA-geenialue, jolla on keskeinen osa oman puolustusjärjestelmän toiminnan säätelyssä, on tärkeä taudin perinnöllisessä alttiudessa. Kaksospareilla tehdyt tutkimukset osoittivat tällä alueella sijaitsevien geenien määrittävän noin puolet kaikesta perinnöllisestä alttiudesta. Sisaruspareihin perustuvat kaikkien perintötekijöiden kartoitukset ovat vahvistaneet HLA alueen keskeisen merkityksen, mutta viitanneet myös siihen, että suuri joukko muita geenejä vaikuttaa osaltaan diabetesalttiuteen. Näiden geenien tarkempi paikantaminen on kuitenkin osoittautunut erittäin vaikeaksi. On osoitettu, että ainakin kolmen geenin monimuotoisuudella on vaikutusta perinnölliseen diabetesriskiin, mutta näiden geenien merkitys on selvästi HLA-geenialuetta vähäisempi. Tähän ryhmään kuuluvat ihmisen yhdennessätoista kromosomissa sijaitseva insuliinigeeni, toisessa kro-

mosomissa sijaitseva CTLA-4 geeni ja ensimmäisessä kromosomissa sijaitseva LYP/PTPN22-geeni.

HLA-geenejä luokitellaan kolmeen ryhmään. Voimakkaimmin diabetesalttiuteen vaikuttavat geenit paikannettiin jo 1970-luvun lopulla luokka II alueelle. Molekyylibiologian kehittymisen myötä saavutettu alueen geenien yksityiskohtainen tuntemus ei kuitenkaan ole paljastanut mitään yksinkertaista alttiusgeeniä vaan käsityksemme riskin määräytymisestä on hämmentävän monimutkainen ja selvästi puutteellinen. HLA-geenit koodaavat valkuaisaineita, jotka sijaitsevat solujen pinnalla. HLA-molekyylien tehtävä on esittää vieraita molekyylejä eli antigeeneja T-lymfosyyteille, jotka ovat valkosolujen alaryhmää ja jotka vastaavat ihmisen soluvälitteisestä puolustusjärjestelmästä. Antigeenin esittely T-lymfosyytille on välttämätön tapahtuma, joka käynnistää puolustusjärjestelmän toiminnan. HLA-DQA1 ja -DQB1 geenien koodaamat HLA-DQ molekyylit näyttävät olevan tärkeimpiä tautiriskin määrääjiä. HLA-DQ ja -DR geenit ovat hyvin tiukasti toisiinsa kytkeytyneitä ja periytyvät yhtenäisinä kokonaisuuksina, haplotyyppinä. HLA-DR3-DQ2 ja HLA-DR4-DQ8 haplotyyppit ovat voimakkaasti diabetekselle altistavia. Toisaalta useat haplotyyppit kuten DR2-DQ6 ja DR5-DQ7 ovat diabetekselta suojaavia. TRIGR-projektin geneettinen seulonta perustuu lähinnä näiden altistavien ja suojaavien haplotyyppien määrittämiseen. Yksilön diabetesalttiuteen vaikuttavat molemmilta vanhemmilta perityt geenit ja näiden yhteisvaikutus riippuu sekä suojaavien että altistavien tekijöiden voimakkuudesta. Varsinkin voimakkaimpien suojaavien haplotyyppien vaikutus on kuitenkin dominantti eli yksi suojaava haplotyyppi riittää estämään sairauden vaikka henkilö olisi perinyt myös altistavan haplotyyppin. Toisaalta diabetesriski on suurempi, jos henkilöllä on kaksi eri altistavaa haplotyyppiä kuin jos hänellä on kaksi kappaletta samaa altistavaa haplotyyppiä. Luokka II alueella sijaitsevien tekijöiden lisäksi on HLA alueella myös useita muita geenilokuksia, jotka muokkaavat luokka II alueen geenien määräämää alttiutta.

TRIGR-projektin seulonnan kehittämiseksi suomalaisissa esitutkimuksissa määritettiin HLA alueen yleisimmät riski- ja suojahaplotyyppit diabeetikoista perheissä, joissa oli useampia sairastuneista sekä vastasyntyneistä joiden perheissä diabetesta esiintyi. Taulukko 1 esittää todettujen genotyyppien yleisyydet. Seulassa valikoitavat kolme genotyyppiä kattavat noin 86% diabetekseen sairastuvista kun

taas tyyppitettävistä vastasyntyneistä ne löytyvät vajaalta puolelta. Vaikka riski onkin tutkimukseen mukaan seuloituilla suurempi, on huomattava, ettei sairastumisriski ole suinkaan mitätön myöskään niillä lapsilla, jotka jäävät tutkimuksen ulkopuolelle. Se on vielä selkeästi korkeampi kuin valikoimattomassa yleisväestössä. Taulukon luvut on selvitetty suomalaisessa väestössä, mutta tiedämme näiden olevan samankaltaisia kaikissa TRIGR-tutkimukseen osallistuvissa maissa. Tosin kahden erilaisen diabetesriskiin liittyvän haplotyyppin suhteelliset osuudet vaihtelevat eri maissa DR3-DQ2 haplotyyppin lisääntyessä mentäessä Euroopassa etelään päin. Tähän haplotyyppiin pohjoisessa liittyvä melko alhainen riski näyttää samanaikaisesti myös lisääntyvän etelään päin mentäessä.

Käsityksemme siitä, miten altistavat HLA-geenit vaikuttavat, on edelleen hyvin epäselvä. HLA molekyylien alleelinen muuntelu heijastuu niissä olevan antigeeneja sitovan uurteen monimuotoisuutena, joka aiheuttaa sen, että eri alleelit sitovat erilaisia antigeeneja eli valkuaispätkiä. Yksilön perimien HLA-molekyylien yhdistelmä määrittää täten minkälaisia antigeeneja yksilö pystyy tunnistamaan. On arveltu vain diabetesriskiin liittyvien HLA-molekyylien pystyvän sitomaan ja esittelemään tiettyjä kriittisiä autoantigeeneja immunogeenisesti, toisaalta tiettyjen HLA-molekyylien sitomien autoantigeenipätkien on arveltu muistuttavan esimerkiksi mikrobi-infektion yhteydessä tunnistettavia valkuaisia niin paljon, että näiden tunnistamisessa syntyy ristireaktio. Saman T-lymfosyytin onkin osoitettu tunnistavan autoantigeenipätkän ja jonkin virus- tai bakteeriperäisen pätkän. Ilmeisesti tällainen molekyylien samankaltaisuus onkin suhteellisen yleinen ilmiö, joka tuskin riittää yksinään diabeteksen syntyyn. Todennäköisesti tarvitaan myös muita perinnöllisesti määräytyviä tekijöitä. Esimerkiksi insuliinigeenin säätelyalueen VNTR toistojaksojen määrän on esitetty vaikuttavan insuliinin ilmentymiseen kateenkorvassa ja siten elimistön kykyyn kehittää sietokykyä tälle autoantigeenille T-lymfosyyttien kypsymisen aikana. CTLA-4 molekyyli puolestaan vaikuttaa T-lymfosyytin aktivoitumisessa edistäen lymfosyyttien hajoamista ja estäen siten immuunijärjestelmän liian voimakasta reaktiota. Molekyylin puutteellinen toiminta sopisi siten myötävaikuttavaksi tekijäksi autoimmuunitaudin synnyssä. Myös PTPN22 geenin koodaama molekyyli vaikuttaa T-lymfosyyttien aktivaatiossa ja niiden luonnollisessa poistumisessa

Taulukko 1. Seulottujen genotyyppien osuudet diabeetikoissa (perheissä useampi diabeetikko) ja diabetesperheiden vastasyntyneissä.

Genotyyppi	Diabeetikot N=289		Vastasyntyneet N=475	
	N	%	N	%
(DR3)*-DQ2/DR4-DQ8	99	34,3	52	10,9
DR4-DQ8/x**	120	41,5	104	21,9
DR3-DQ2/x	29	10,0	73	15,4
Muut genotyypit	41	14,2	246	51,8

*DR3 alleelia ei tässä genotyyppissä varmisteta. Osa samankaltaisia seuraavan haplotyyppin kanssa

**Toinen haplotyyppi ei mikään tyyppitetyistä suojavaikutukseen liittyvistä

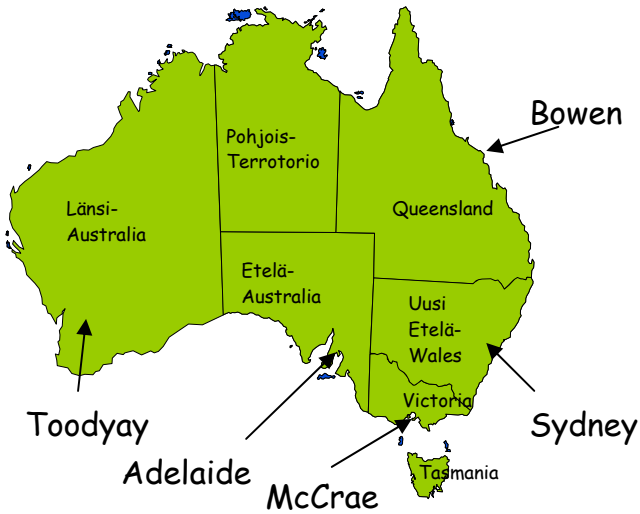


Turun HLA-laboratorion henkilökunta

TRIGR Australiassa

Australiassa on kolme TRIGR -tutkimuskeskusta, jotka kaikki sijaitsevat Uuden Etelä-Walesin osavaltiossa. Päättutkimuskeskus on Westmeadin Lasten sairaala.

Australiassa TRIGR -tutkimus käynnistyi lokakuussa 2003. Aluksi kutsuimme perheitä mukaan tutkimukseemme pelkästään tutkimuskeskusten lähialueilta. Ilmoituksemme lehdissä tuotti kuitenkin runsaasti kyselyjä eri puolilta Australiaa, jonka perusteella päätimme laajentaa rekrytointialueen kattamaan koko maan. Haaste on vaativa, sillä Australian pinta-ala on 7,7 miljoonaa km² – olemme maailman 6. suurin valtio Venäjän, Kanadan, Kiinan, USA:n ja Brasilian jälkeen. Asukkaita tällä valtavalta alueella on kuitenkin vain 20 miljoonaa.



Lokakuun lopussa tutkimukseen on rekisteröity yhteensä 166 perhettä, joista geneettisen esiseulonnan jälkeen 60 lasta on mukana seurannassa. Perheistä 22 asuu Sydneyn alueella, jossa valtaväestö Australiassa asuu. TRIGR -käynnit hoidetaan Westmeadin ja Randwickin tutkimuskeskuksissa, jotka sijaitsevat Sydneyssä. Newcastle'n tutkimuskeskuksessa on 13 perhettä, joten 25 seurannassa olevaa lasta hoidetaan paikallisissa sairaaloissa eri puolilla Australiaa Westmeadin Lasten sairaalan tutkimushoitajan opastamana.

Perheiden osallistuminen TRIGR-tutkimukseen on merkinnyt useiden paikallissairaaloiden mukaantuloa ja tiivistä yhteistyötä sairaalahenkilöstön ja pää-tutkimuskeskuksen välillä eri puolilla Australiaa. Meillä on perheitä Bowenissa (etäisyys Sydneystä 2142 kilometriä), Toodyayssä (3967 kilometriä), Adelaidessä, (1395 kilometriä) ja McCraessa (929 kilometriä).

Ennen lapsen syntymää tutkimukseen osallistuville perheille lähetetään paketti, jonka sisältö kattaa kaiken sen, mitä tarvitaan tutkimukseen osallistumiseen. Paketista löytyy mm. tutkimukseen liittyvää opetusmateriaalia, koeputkia verinäytteitä varten, ohjeet verinäytteiden lähettämistä varten sekä tutkimuskorviketta.

Tutkimuskeskuksiimme tulee paljon kyselyitä vanhemmilta, jotka ovat kuulleet TRIGR-tutkimuksesta synnytyslääkäreiltä, lastenlääkäreiltä, diabeteshoitajilta tai sairaalan hoitohenkilökunnalta. Osa perheistä on kuullut tutkimuksesta toisilta perheiltä, jotka ovat jo mukana TRIGR:ssä tai ovat lukeneet lehtikirjoituksia, joita on julkaistu diabeteslehdissä, naistenlehdissä tai verkkosivustoissa.

Innokkaan TRIGR henkilöstön ja tutkimukseen osallistuvien perheiden yhteistyö on toiminut hyvin ja uskon, että saamme vielä useita australialaisperheitä mukaan tähän tärkeään tutkimukseen.



TRIGR henkilöstön tapaaminen Newcastle'ssa Elokuussa 2005

Glenda Fraser, Tutkimushoitaja, TRIGR Australia

McCallumin perhe



Kuulin TRIGR tutkimuksesta odotusaikani viimeisillä viikoilla. Päätimme tällöin mieheni Andrewin kanssa osallistua tutkimukseen. Osallistumispäätös oli helppo, ja uskomme, että tutkimuksesta on hyötyä sekä lapsellemme että tyypin 1 diabetestutkimukselle.

Glenda Fraser ja Ros Bongiorno (Lasten sairaala, Westmead) olivat meille korvaamaton tuki etenkin, kun asumme 10 tunnin ajomatkan päässä lähimmästä TRIGR -tutkimuskeskuksesta. He soittivat meille säännöllisesti ja olivat aina valmiita auttamaan ja vastaamaan hermostuneen ensisynnyttäjän kysymyksiin. Oliveria ei rintaruokittu ja siksi käytimme tutkimuskorviketta, jota toimitettiin meille ripeästi aina kun sitä tarvitsimme.

Oliverin äidillä, isoäidillä ja sedällä on tyypin 1 diabetes. Tutkimukseen osallistuminen on rauhoittanut mieliämme, sillä säännölliset seurantakäynnit mah-



dollistavat taudin puhkeamisen aikaisen havaitsemisen. Tämän takia on helppo suhtautua positiivisesti myös verinäytteiden ottoon.

Andrew ja minä olemme ylpeitä ja etuoikeutettuja, kun saamme olla mukana tässä tutkimuksessa. Toivomme hartaasti, että pieni panoksemme edesauttaa tyyppin 1 diabeteksen ennaltaehkäisyssä tulevia sukupolvia.

Jane, Andrew ja Oliver McCallum (Goondiwindi, Qld, Australia)
6.10.2005

Tutkimuskorvike makutestissä

TRIGR-tutkimuksessa käytettävä tutkimuskorvike on joko tavanomaista lehmänmaitopohjaista äidinmaidonkorviketta tai erityistä hydrolysoitua korviketta, jossa maidon proteiinit on pilkottu pienemmiksi osiksi. Lehmänmaitopohjaiseen tutkimuskorvikkeeseen on sekoitettu pieni määrä hydrolysoitua korviketta. Näin korvikkeita ei voi erottaa toisistaan hajun tai maun perusteella. Hydrolysoitu proteiini antaa korvikkeelle tietyn hajun ja maun, joka on useimmille aikuisille epämiellyttävä. Hydrolysoitua äidinmaidonkorviketta käytetään yleisesti imeväisikäisten allergioiden hoidossa.

Tutkimuksissa pienten imeväisten on todettu hyväksyvän hydrolysoitua korvikkeen maun helposti. Vaikuttaa siltä, että heidän makuaistimuksensa eroaa aikuisista siten, että hydrolysoitua korvikkeen maku ei ole heille epämiellyttävä. Makuaisti näyttää kehittyvän niin, että noin 4 kuukauden iän jälkeen hydrolysoitua korvikkeen maku ei hyväksytä yhtä helposti kuin aikaisemmin. Jos lapsi on tottunut hydrolysoitua korvikkeen makuun ennen 4 kuukauden ikää, hän yleensä hyväksyy tämän maun hyvin myös myöhemmin.

Vanhemman imeväisen totuttaminen hydrolysoitua korvikkeen makuun voi vaatia useita maistamiskertoja – samalla tavalla kuin mikä tahansa lapselle uusi ruoka. Korviketta voi sekoittaa ruokaan josta vauva jo pitää, jotta totuttaminen outoon makuun helpottuisi.

Saadaksemme kokemusta tutkimuskorvikkeen käytöstä järjestimme TRIGR tutkijoiden kesken tutkimuskorvikkeen maistatustilaisuuden. Olimme yllättyneitä siitä, ettei tutkimuskorvikkeen maku erot-

tanut voimakkaan ominaismaun omaavasta ruoasta. Testivoittaja oli lasten mangosose!

Alla testatut ruoat, 1 desilitraan ruokaa sekoitettiin noin 1 mittalusikallista tutkimuskorvikejauhetta:

Lasten mangosose – tutkimuskorvikkeen maku ei huomattu – TESTIVOITTAJA

Lasten luumusose – tutkimuskorvikkeen maku ei juurikaan huomattu

Lasten puolukkapuuro – tutkimuskorvikkeen maku ei juurikaan huomattu

Lasten peruna-porkkanasose – tutkimuskorvikkeen maku huomattiin, mutta se ei ollut epämiellyttävä

Kaurapuuro – tutkimuskorvikkeen maku huomattiin selvästi, mutta puuroon sekoitettuna se oli hyväksyttävämpi kuin pelkkä korvikeneste



Mangosose, johon oli sekoitettu tutkimuskorviketta, oli professori Hans Åkerblomin mieleen.



Tutkimuskoordinaattorit Stina Bodén Ruotsista, Glenda Fraser Australiasta ja Heli Suomalainen Suomesta maistelevat lastenruokia joihin on lisätty tutkimuskorviketta.

Sonja Bärlund, ravitsemustutkija, TRIGR Helsinki