

# Mimetisme molecular entre diabetis i Mumps virus

David Perna-Barrull, Grau de Biotecnologia

## Introducció

La diabetis mellitus tipus 1 és una malaltia autoimmunità que afecta a les cèl·lules beta pancreàtiques, això es degut a un reconeixement erroni de cèl·lules del sistema immune, que pot ser provocat per mimetisme molecular entre proteïnes víriques i proteïnes autòlogues. Alguns dels virus que poden provocar aquest efecte són enterovirus com el coxsackievirus, rotavirus i Citomegalovirus. El virus que estudiarem serà el *Mumps virus*, aquest virus és el causant de les galteres i infecta a nens de entre 2 i 12 anys. Es tracta de un virus del gènere *Rubulavirus* de la família *Paramyxoviridae*. És un virus de RNA de cadena sencilla amb envolta. La cadena de RNA, és de sentit negatiu, té uns 15000 nucleòtids i codifica per a 6 proteïnes estructurals i 2 proteïnes no estructurals. Pot infectar pàncrees i causar pancreatitis en un 4% dels infectats per aquest virus

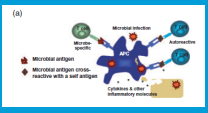


Fig. 1 mecanisme del mimetisme molecular, els limfòcits T són activats per autòantigen i també per un antigen víric [5]

## Antecedents

- Coxsackievirus: estudis en ratolí han trobat mimetisme molecular entre la GAD65 i la P2c del coxsackievirus [4], en humans també han trobat aquesta homologia de seqüències però els experiments no donen uns resultats conclouents respecte a que el coxsackievirus estigui provocant una resposta autoimmunità contra les cèl·lules β pancreàtiques [7]
- Rotavirus: Han trobat homologies de la RV-VP7 amb la GAD65 i la IA-2, aquestes tres proteïnes son reconegudes per el HLA-DR4 podent arribar a tenir proliferació de limfòcits després de reestimar amb una proteïna diferent cada vegada. Creuen que el rotavirus esta relacionat amb la patogènesis però necessita de la ajuda d'altres mecanismes [6]
- Citomegalovirus: reacció creuada entre GAD65 i pUL57 amb només 3 aa homòlegs en l'epítot de reconeixement. La seqüència de pUL57 només esta conservada amb el Citomegalovirus huma. Troben mimetisme epítot amb la GAD65, però sobretot afecta a cèl·lules neuronals ja que és on més tropisme té el virus. També pot infectar limfòcits B i provocar la reactivat creuada amb la presentació de pUL57 [3]
- Mycobacterium paratuberculosis: només hi han evidències epidemiològiques sobre mimetisme epítot causat per aquest microorganisme. Relacionat entre prendre llet de vaca els primers mesos de vida i el desenvolupament de diabetis [1]

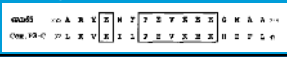
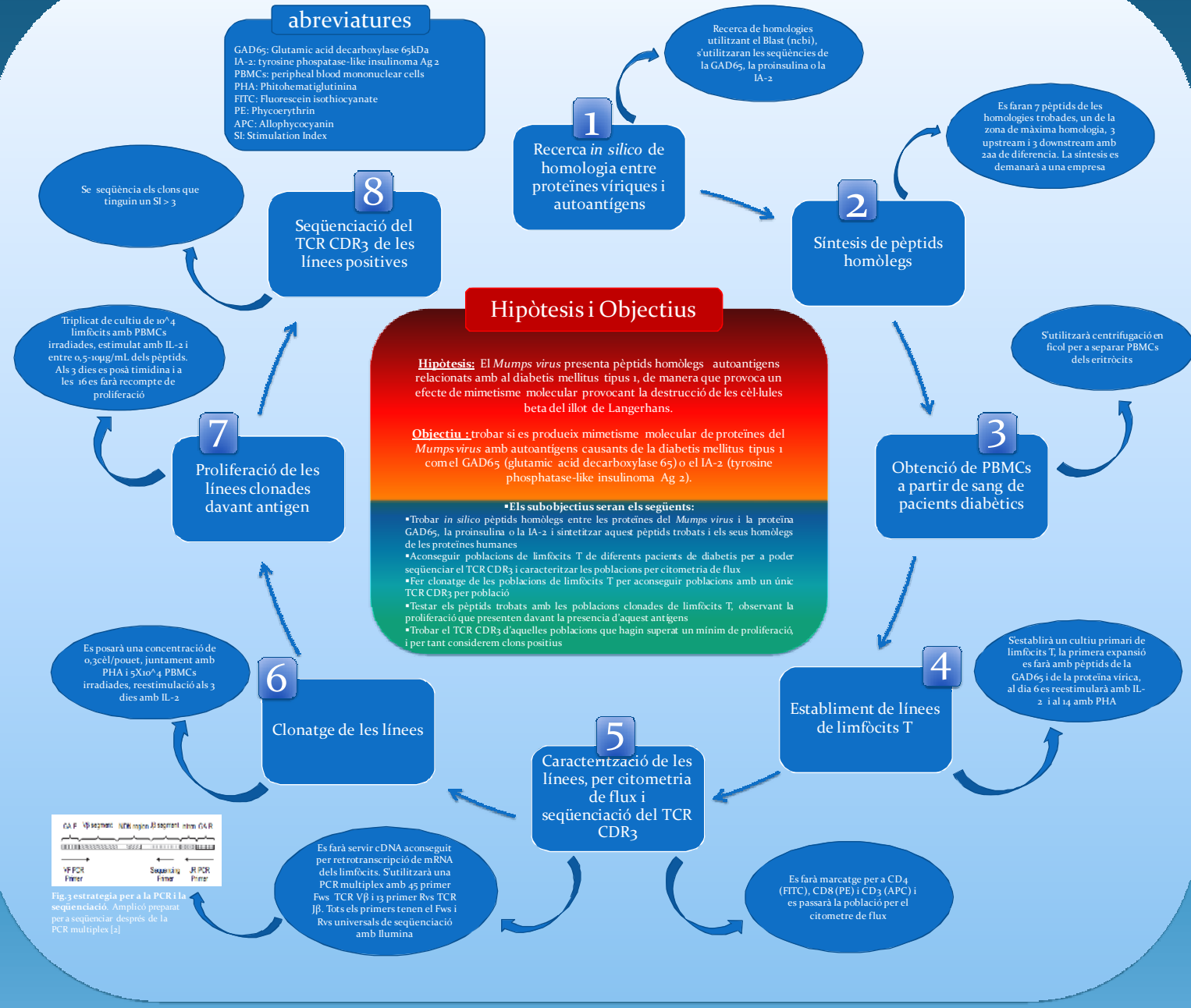


Fig. 2 Homologia entre la GAD65 de ratolí i la P2c del coxsackievirus [4]

## Metodologia



## Conclusió

- Trobar una homologia i uns TCR capaç de fer una reactivitat creuada entre els pèptids homòlegs entre humans i virus, podria explicar una part dels casos de diabetis en nens d'entre 2 i 12 anys, per tant es podria prendre millor mesures sanitàries per tal de prevenir l'aparició de la diabetis mellitus tipus 1 en aquest grup de risc.
- Trobar aquesta proliferació, ens permetria la realització d'un article per tal de publicar l'informació trobada a través de l'experimentació feta sobre el *Mumps virus*. Es tractaria d'un primer article bastant bàsic, però que posaria una primera pedra en l'estudi d'aquest virus, ja que simplement estem buscant què produeix aquest fenomen de mimetisme epítot entre les proteïnes pròpies del hoste i les proteïnes del paràsit.
- En estudis següents es podria augmentar el número de pacients analitzats i buscar fer estudis sobre al·lèls més concrets i la seva correlació amb el desenvolupament de la malaltia i el paper que fa el virus, de manera que tindriem un millor coneixement sobre el mimetisme epítot provocat per el *Mumps virus* i podrem escriure més articles a mesura que la relació sigui més coneguda.
- A més a més el trobar un virus amb forta relació amb la malaltia seria un incentiu per a continuar amb aquesta línia de investigació i intentar descobrir tots els factors ambientals relacionats amb infeccions víriques possibles que poden causar la malaltia, i per tant provar en altres famílies víriques que tinguin un cert tropisme per al pàncrees o fins i tot per al timus.
- Reduir el nombre de nous pacients diagnosticats cada any gracies a la informació aconseguida en els nostres estudis, cosa interessant sabent que la tendència de la diabetis va en augment any rere any sobretot en els països més desenvolupats.

## Referències

- [1] Dow, C. T. (2006). Paratuberculosis and Type 1 diabetes. Is this the trigger? *Medical hypotheses*, 67(4), 782-785.
- [2] Haldan S, Robins et. Al. (2000). Comprehensive assessment of T-cell receptor β-chain diversity in αβ T cells. *The American Society of Hematology*
- [3] Hoshini S, Hoshina, Nannette C, Schlotz et. Al. (2000). Cytomegalovirus in autoimmunity: T cell cross-reactivity to viral antigen and autoantigen glutamic acid decarboxylase. [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.071050898](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.071050898)
- [4] Jide Tian, Paul V. Lehmann, Daniel L. Kaufman (1994) T Cell Cross-reactivity between Coxsackievirus and Glutamate Decarboxylase. Is Associated with a Murine Diabetes Susceptibility Allele. *J. Exp. Med. The Rockefeller University Press Volume 180 November 1994*
- [5] M. T. Getts and S. D. Miller (2000) 99th Dahlem Conference on Infection, Inflammation and Chronic Inflammatory Disorders: Triggering of autoimmune diseases by infections; 2000 *British Society for Immunology, Clinical and Experimental Immunology*
- [6] Margot C. Honeyman, Natalie L. Stone, Ben A. Falk, Gerald Nepom and Leonard C. Harrison (2000) Evidence for Molecular Mimicry between Human T Cell Epitopes in Rotavirus and Pancreatic Islet Autoantigens. *J Immunol* 2000, 164, 2202-2210
- [7] Nannette C. Schlotz et. Al. (2000) Molecular Mimicry in Type 1 Diabetes Mellitus Revisited: T-Cell Clones to GAD65 Peptides with Sequence Homology to Coxsackie or Proinsulin Peptides do not Crossreact with Homologous Counterpart. *Human Immunology* (6), 299-300 (2000)