



# TRAIL ve Diyabet

## TRAIL and Diabetes

Saadet Büşra AKSOYER SEZGİN<sup>1,2</sup>, Şermin DURAK<sup>1</sup>, Faruk ÇELİK<sup>1</sup>,  
Arezoo GHEYBI<sup>1</sup>, Murat DIRAMALI<sup>3</sup>, Ramazan ÇAKMAK<sup>4</sup>, Ali Osman GÜROL<sup>5</sup>,  
İlhan YAYLIM<sup>1</sup>, Ümit ZEYBEK<sup>1</sup>

**SBAS:** [0000-0002-8338-9546](#) **ŞD:** [0000-0001-6741-4345](#) **FÇ:** [0000-0003-2433-0277](#) **AG:** [0000-0002-6167-7571](#)  
**MD:** [0000-0001-5824-6159](#) **RÇ:** [0000-0003-3815-7444](#) **AOG:** [0000-0001-6682-4289](#) **İY:** [0000-0003-2615-0202](#)  
**ÜZ:** [0000-0001-8403-2939](#)

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp ve Araştırma Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İstanbul-Türkiye

<sup>2</sup> İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul-Türkiye

<sup>3</sup> Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı., Bolu-Türkiye

<sup>4</sup> İstanbul Üniversitesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü İç Hastalıkları Anabilim Dalı., İstanbul-Türkiye

<sup>5</sup> İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp ve Araştırma Enstitüsü İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul-Türkiye

### Öz

Kan glukozunun yükselmesiyle karakterize olan diyabet, pankreastaki fonksiyon bozukluğu neticesinde oluşmaktadır ve bu durum insülin etkisine karşı dirence veya insülin üretiminin azalmasına neden olmaktadır. Diyabet, Tip-I ve Tip-II olmak üzere iki grupta incelenmektedir. Tip-I diyabet, pankreasın beta hücresinden salınan insülin hormonundaki yetersizlik neticesinde gelişim göstermektedir. Burada T-hücresi aracılığıyla gerçekleşen otoimmün yanıtın, pankreasın beta hücre fonksiyonunu etkilediği bilinmektedir. Tip-II diyabet sağlıklı beslenme, hareketsizlik, genetik-çevresel faktörlerden kaynaklı gelişim göstermektedir. Prevalansı yüksek Tip-II diyabette, insülin direnci oluşumu, beta hücre fonksiyonunda kayıp ile hiperglisemi gelişmektedir.

Tümör nekroz faktör ilişkili apoptoz indükleyici ligand (TRAIL), tümör nekroz faktör (TNF)-süper ailesinin üyesi olup; Tip-II transmembran proteini olarak ifade edilmektedir. İmmün yanıt ve inflamasyonun düzenlenmesinde önemli fonksiyonlara sahiptir. Biyolojik etkilerini, hücre yüzeyindeki reseptörleri sayesinde gerçekleştirmektedir. TNF-alfa'nın senteziyle oluşan lenfosit infiltratları, Tip-I diyabete yol açmaktadır. TRAIL'in diyabet gelişimindeki rolüyle ilgili çalışmalar ilk olarak hayvan modelleriyle başlamıştır. TRAIL eksikliği olan hayvan çalışmalarında, otoimmün kaynaklı diyabetin ve pankreatik adacık inflamasyonunun arttığı kaydedilmiştir. Bu bulgular TRAIL'in diyabet patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Klinik veriler neticesinde TRAIL ekspresyonunun sağlıklı bireylerde yüksek olması obezite ve diyabette koruyucu bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Bu derlemede, elde edilen bulgular temelinde TRAIL'in diyabetteki koruyucu rolünün incelenmesi hedeflenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** TRAIL, gen, diyabet, Tip-I diyabet, Tip-II diyabet

### Abstract

Diabetes, which is characterized by increased blood glucose levels, occurs as a result of the dysfunction in the pancreas, and result in resistance to insulin activity or reduced insulin production. Diabetes is examined in two groups as Type-I and Type-II. Type-I diabetes develops as a result of insufficient insulin hormone released from the beta-cells in the pancreas. It is known that the autoimmune response mediated here by the T-cell affects the beta-cell function of the pancreas. Type-II diabetes develops because of unhealthy-diet, inactivity and genetic-environmental factors. In Type-II Diabetes, which has a high prevalence, insulin resistance, loss of beta-cell function, and hyperglycemia develop.

Tumor Necrosis Factor-related Apoptosis-Inducing Ligand (TRAIL) is a member of the Tumor Necrosis Factor (TNF)-super-family, and is referred to as the Type-II transmembrane protein. It has important functions in the regulation of immune response and inflammation. It performs its biological effects via its receptors on the cell surface. The lymphocyte infiltrates, which are formed by the synthesis of TNF-alpha cause Type-I diabetes. Studies conducted on the roles of TRAIL in the development of diabetes first started with animal models. Increased autoimmune diabetes and pancreatic islet inflammation were reported in TRAIL-deficient animal studies. These findings suggest that TRAIL plays important roles in the pathophysiology of diabetes. As a result of clinical data, high expression of TRAIL in healthy individuals suggests that it has a protective role in obesity and diabetes. In this review, the purpose was to examine the protective roles of TRAIL in diabetes based on the findings obtained.

**Keywords:** TRAIL, gene, diabetes, Type-I diabetes, Type-II diabetes

\*Not: Bu araştırmanın bir bölümü 9-12 Kasım 2021 tarihleri arasında Türk Moleküler Tıp Derneği ve İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi iş birliği ile gerçekleşen VIII. Uluslararası Moleküler Tıp Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.



Tümör nekroz faktör ilişkili apoptoz indükleyici ligand olan TRAIL, TNF-süper ailesinin bir üyesi olup; 3q26'da yerleşim göstermektedir ve yaklaşık 20 kb genişliğindedir. FasL/CD95L, TNF- $\alpha$ , lenfotoksin (Lt)- $\alpha$ , Lt- $\beta$  gibi TNF-ligand ailesinin ilgili üyeleriyle de sırasıyla %28, %23, %23 ve %22 oranında özdeşlik göstermektedir. TRAIL, TNF- $\alpha$  gibi bir Tip-II transmembran proteini olarak ifade edilmektedir. 230.aa'daki sistein artığı ve çinko iyonu ile birlikte, çözünür TRAIL (sTRAIL) formu ile homotrimer yapıyı oluşturmaktadır (1) (Şekil 1).

### 1. TRAIL'in Yapısı

TRAIL'in sahip olduğu C terminal bölge, TNF-süper ailesinin diğer üyeleri ile de homoloji göstermektedir (1, 2).

TRAIL, immün sistem hücre yüzeylerinde bulunarak biyolojik aktivite göstermekte ve bağışıklık sisteminin modülatör ajanı olarak görev almaktadır (3, 4).

### 2. TRAIL Reseptör Ailesi

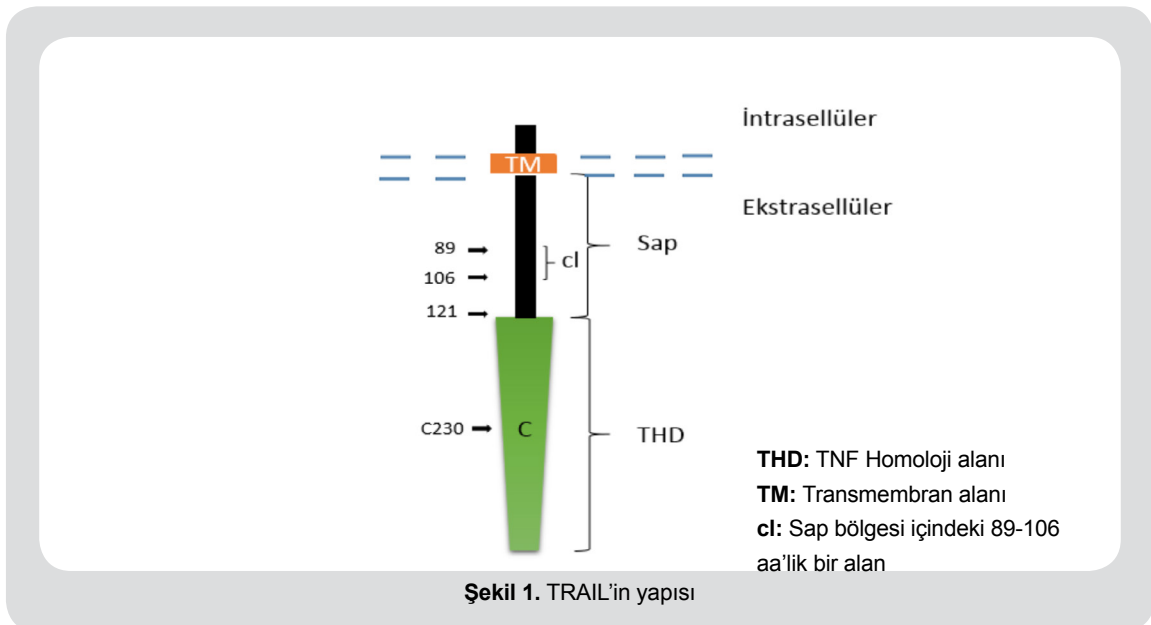
TRAIL'in beş ayrı reseptörü mevcut olup bunlar; TRAIL-R1, TRAIL-R2, TRAIL-R3, TRAIL-R4, Osteoprotegerindir (Şekil 2). Bunlardan TRAIL-R1 ile TRAIL-R2 ölüm domainine sahiptir ve apoptozu indükleyebilmektedir. TRAIL-R3 ile TRAIL-R4 ise sitoplazmik domaine sahip olmadığı için pro-apoptotik sinyal gönderimini gerçekleştiremez. OPG olarak da belirtilmekte olan Osteoprotege-

rin hem ekstrasellüler hem de çözünebilir bir reseptördür (5-7).

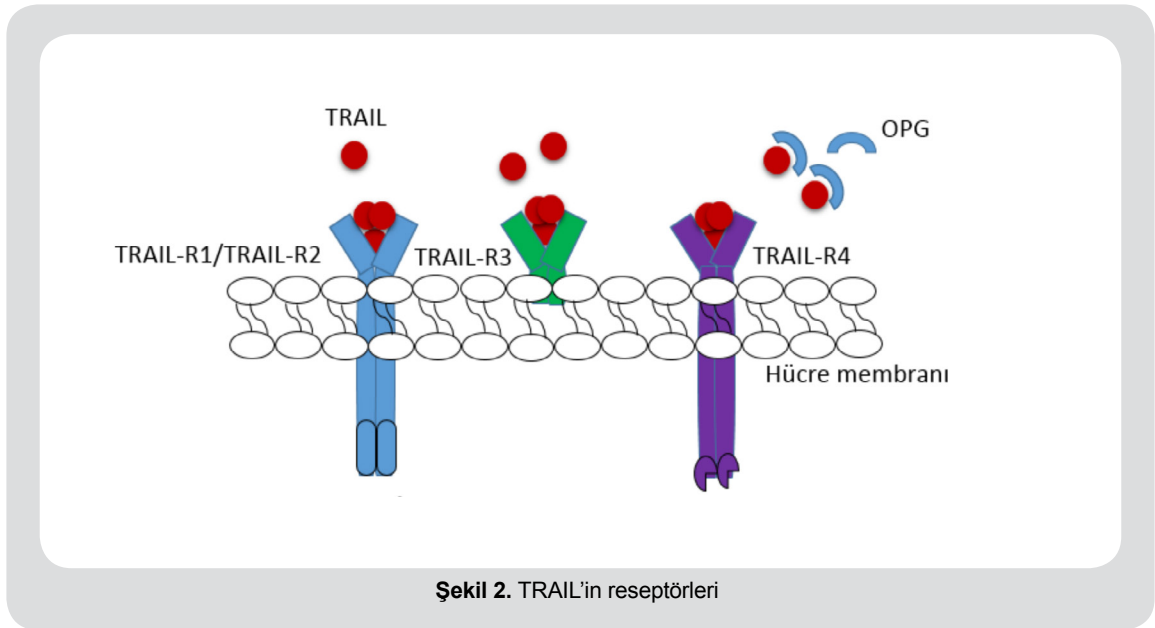
### 3. TRAIL'in Diyabet ile İlişkisi

Dünyada en yaygın görülen ve kronik hastalıklardan biri olan diyabet, pankreasta görülen fonksiyon bozukluğu ile karakterize olup Tip-I ve Tip-II olmak üzere iki ana grupta incelenmektedir. Tip-I diyabet, beta hücresinden salınan insülin hormonundaki eksiklik neticesinde meydana gelmektedir. Tip-II diyabet ise inaktif yaşam tarzı, düzensiz beslenme, genetik yatkınlık ve çevresel faktörler neticesinde gelişim göstermektedir. Bu etkenlerden kaynaklı olarak öncelikle insülin direnci oluşumu ve sonrasında pankreasın Langerhans adacığından bulunan beta hücrelerinde fonksiyon kaybı ile birlikte hiperglisemi oluşumuna aracılık ettiği bilinmektedir. Tip-I ve Tip-II diyabette de progresif beta hücre yıkımı görülmektedir (8, 9).

TRAIL'in diyabet gelişimindeki rolü ile ilgili çalışmalar ilk olarak hayvan modelleri ile çalışılmaya başlamıştır. Tip-I diyabette pankreasın Langerhans adacığında bulunan beta hücreleri, sitotoksik T hücrelerinin tümör nekroz faktör ve Fas reseptörleri aracılığıyla sinyal gönderimi neticesinde apoptoz ile yıkılmaktadır (10). TRAIL ve Tip-I diyabet ilişkisi ile ilgili yapılan ilk çalışmalardan biri Ou D. ve arkadaşlarına aittir (11). Bu çalışmada Tip-I diyabeti olan hasta grubunun pankreası incelenmiştir. İnceleme neticesinde kontrol grubunda yer alan sağlıklı bireylerle



Şekil 1. TRAIL'in yapısı

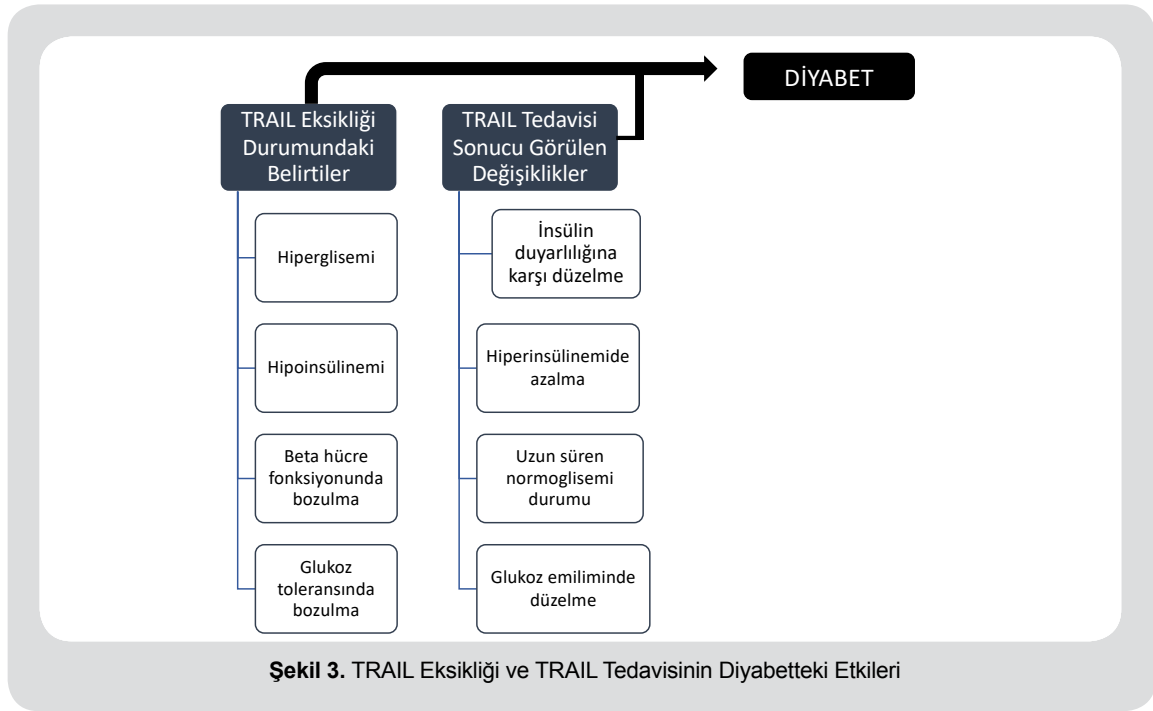


hasta grubu kıyaslandığında, Tip-I diyabetli hasta grubunun pankreatik adacıklarında TRAIL sentezinin varlığı ve bu sentezin de ancak beta hücre antijeni tarafından uyarılması neticesinde artış gösterdiği tespit edilmiştir. Bu durum, TRAIL sentezinin T hücrelerinin yanı sıra; beta hücre hattı ile pankreasta yer alan adacıklarda da mevcut olduğunu göstermektedir (11). Deney hayvanları ile yapılan çeşitli çalışmalarda TRAIL blokajının doku metalloproteinaz inhibitörü (TIMP)-1 düzeyinde artış ile birlikte diyabetin indüklenmesine sebep olduğu bildirilmektedir ve bu durum da Tip-I diyabette TRAIL'in koruyucu bir rolü olabileceğini göstermektedir (12, 13).

TRAIL varlığının, Tip-I diyabette koruyucu bir etkisi olduğuna ilişkin ilgili verileri destekleyen ve deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalar mevcut olup; bu çalışmalarda TRAIL-yoksun fareler ve non-obez diyabetik (NOD) fareler kullanılmıştır (14, 12, 15). TRAIL-yoksun farelere streptozotosin (STZ) enjeksiyonu gerçekleştirildiğinde daha kısa bir zaman diliminde diyabet gelişimi gözlemlenmiştir. NOD farelerde ise TRAIL blokajı gerçekleştirildiğinde yine daha fazla oranda diyabet oluşumunun meydana geldiği tespit edilmiştir (14). Bunu destekleyen bir başka çalışmada da STZ enjeksiyonu ile birlikte diyabet gelişiminin gerçekleştiği farelere TRAIL enjeksiyonu yapılmış ve enjeksiyonun ardından pankreasın Langerhans adacıklarının korunduğu ve hipergliseminin de bununla birlikte azaldığı belirlenmiştir (12). Dirice E. ve arkadaşlarının diyabet geliştirilmiş olan sıçanlar üzerine yaptıkları bir çalışmada,

bu sıçanlara adenoviral vektörler aracılığıyla TRAIL geni aktarılmış olan pankreatik adacıklar nakledilmiş ve sağ kalım süreleri incelendiğinde grafların kontrol graflara göre daha uzun sağ kalım süresine sahip olduğu gözlemlenmiştir (16). Kang S. ve arkadaşlarının bir çalışmasında da NOD farelere adenoviral vektör aracılığıyla TRAIL geninin aktarımı yapılmış ve bu aktarım neticesinde diyabet oluşumu sıklığının azaldığı bildirilmiştir (15, 17) (Şekil 3). 2021 yılında VIII. Uluslararası Moleküler Tıp kongresinde sözlü bildiri olarak sunulan doktora tez çalışmamızda, obez hasta ve sağlıklı kontrolü oluşturan bireylerde TRAIL ekspresyonu incelendi. Elde edilen veriler neticesinde TRAIL ekspresyonunun kontrol grubunda obez gruba göre istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek olduğu belirlendi. Bu durum TRAIL'in obeziteye karşı ve dolayısıyla obezite ile birlikte gelişim gösterebilecek diyabet hastalığına karşı da literatürde konu ile ilgili yapılan deney hayvanları çalışmalarına benzer olarak koruyucu bir rolü olabileceğini düşündürmektedir (18).

TRAIL'in Tip-II diyabet gelişimine karşı önemli bir rolü olabileceğine ilişkin yapılan araştırmalar neticesinde TRAIL'in Tip-II diyabete karşı koruyucu bir rolünün olduğu belirlenmiştir. Bunu destekleyen çalışmalarda yeni tanı almış olan Tip-II diyabetli vakalarda TRAIL'in dolaşımdaki düzeyinin azalma gösterdiği ancak diyabet tedavisinin uygulanması ile birlikte geçen süre sonunda bu değerin yükselmeye başladığı tespit edilmiştir (19, 20).



## SONUÇ

Diyabet, artan dünya nüfusunda en sık görülen kronik bir hastalıktır. Bu hastalığın gelişiminin engellenmesi yönünde özellikle hayvan modelleriyle yapılan çalışmalarda TRAIL varlığının, pankreasın Langerhans adacıklarını korunduğu, sağ kalım süresini artırdığı, hiperglisemiye de bununla birlikte azalttığı belirlenmiştir. Bu verilere dayanarak TRAIL'in diyabette koruyucu bir rolünün olabileceği düşünülmektedir. Ancak uzun dönem insan üzerine etkileri ve farklı kronik hastalıklarla olan ilişkisi konusunda henüz bilgilerimiz yeterli değildir ve konu ile ilgili daha fazla sayıda insanda yapılacak araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

## Destek ve Teşekkür:

Çalışmanın gerçekleşmesine İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) yürütücü sekreterliğine desteğinden dolayı teşekkür ederim.

Received Date/Geliş Tarihi: 04.01.2022

Accepted Date/Kabul Tarihi: 22.03.2022

## Kaynaklar

1. Di Pietro R, Zauli G. Emerging non-apoptotic functions of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)/Apo2L. *J Cell Physiol*. 2004;201(3):331-40.
2. De Carvalho DD, Mello BP, Pereira WO, Amarante-Mendes GP. PRAME-EZH2-Mediated Regulation of TRAIL: A New Target for Cancer Therapy. *Current Molecular Medicine*. 2013;13(2):296-304.
3. Secchiero P, Zauli G. TNF-related apoptosis-inducing ligand and the regulation of hematopoiesis. *Curr Op Hematol*. 2008;15(1):42-8.
4. Stuckey DW, Shah K. TRAIL on trial: preclinical advances in cancer therapy. *Trends in Molecular Medicine*. 2013;19(11):685-94.
5. Zauli G, Melloni E, Capitani S, Secchiero P. Role of full-length osteoprotegerin in tumor cell biology. *Cell Mol Life Sci*. 2009;66(5):841-51.
6. De Wilt LHAM, Kroon J, Jansen G, de Jong S, Peters GJ, Kruij FAE. Bortezomib and TRAIL: A perfect match for apoptotic elimination of tumour cells?. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2013;85(3):363-72.
7. Lemke J, von Karstedt S, Zinngrebe J, Walczak H. Getting TRAIL back on track for cancer therapy. *Cell Death and Differentiation*. 2014;21(9):1350-64.
8. Cnop M, Welsh N, Jonas J-C, Jörns A, Lenzen S, Eizirik DL. Mechanisms of pancreatic beta-cell death in type 1 and type 2 diabetes: many differences, few similarities. *Diabetes*. 2005;54(2):97-107.
9. De Almeida-Pititto B, Dias ML, de Moraes AC, Ferreira SR, Franco DR, Eliaschewitz FG. Type 2 diabetes in Brazil: epidemiology and management. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2015;5(8):17-28.

10. Mathis D, Vence L, Benoist, C. Beta-cell death during progression to diabetes. *Nature*. 2001;13;414(6865):792-8.
11. Ou D, Metzger DL, Wang X, Huang J, Pozzilli P, Tingle AJ. TNF-related apoptosis-inducing ligand death pathway-mediated human beta-cell destruction. *Diabetologia*. 2002;45(12):1678- 88.
12. Zauli G, Toffoli B, Di Iasio MG, Celeghini C, Fabris B, Secchiero P. Treatment with recombinant tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand alleviates the severity of streptozotocin-induced diabetes. *Diabetes*. 2010;59(5):1261-5.
13. Di Bartolo BA, Chan J, Bennett MR, Cartland S, Bao S, Tuch BE, et al. TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) protects against diabetes and atherosclerosis in Apoe <sup>-/-</sup> mice. *Diabetologia*. 2011;54(12):3157-67.
14. Lamhamedi-Cherradi SE, Zheng S, Tisch RM, Chem YH. Critical roles of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(9):2274-8.
15. Kang S, Park E-J, Joe Y, Seo E, Park M-K, Seo S-Y, et al. Systemic delivery of TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) elevates levels of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) and prevents type 1 diabetes in nonobese diabetic mice. *Endocrinology*. 2010;151(12):5638-46.
16. Dirice E, Sanlioglu AD, Kahraman S, Ozturk S, Balci MK, Omer A ve ark. Adenovirus-mediated TRAIL gene (Ad5hTRAIL) delivery into pancreatic islets prolongs normoglycemia in streptozotocin-induced diabetic rats. *Hum Gene Ther*. 2009;20(10):1177-89.
17. Harith HH, Morris MH, Kavurma MM. On the TRAIL of obesity and diabetes. *Trends Endocrinol Metab*. 2013;24(11):578-87.
18. Aksoyer Sezgin SB, Durak Ş, Çelik F, Gheybi A, Dıramalı M, Çakmak R ve ark. Investigation of the effect of TRAIL in obese patients. VIII. International Congress of Molecular Medicine; 2021 Nov 9-12; Istanbul Yeni Yüzyıl University; Istanbul, Turkey; 2021. p. 20.
19. Xiang G, Zhang J, Ling Y, Zhao L. Circulating level of TRAIL concentration is positively associated with endothelial function and increased by diabetic therapy in the newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(2):228-34.
20. Bisgin A, Yalcin AD, Gorczyński RM. Circulating soluble tumor necrosis factor related apoptosis inducing-ligand (TRAIL) is decreased in type-2 newly diagnosed, non-drug using diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;96(3):84-6.