

# Le diabète de type 1 : une maladie auto-immune et de la cellule bêta

Roberto Mallone

INSERM U1016 – Institut Cochin, Equipe Immunologie du Diabète, DeARLab Paris  
Hôpital Cochin, Service de Diabétologie

**Mots clés :** antigène, HLA, lymphocyte T, thymus, tolérance immunitaire

## Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune

Plusieurs arguments expérimentaux et cliniques plaident en faveur d'une contribution des défaillances du système immunitaire au développement du diabète de type 1 (DT1). D'une part, on dispose de modèles animaux tels que la souris *non-obese diabetic* (NOD), modèles certes imparfaits mais qui reproduisent plusieurs caractéristiques du DT1 humain : les expériences, dans ces modèles, montrent qu'il est possible de transmettre la maladie par transfert de lymphocytes T d'une souris diabétique à une souris saine. D'autre part, on dispose d'arguments cliniques : détection d'auto-anticorps anti-îlot chez les patients DT1, forte association de la maladie avec des allèles HLA de Classe II de prédisposition, qui codent pour des fonctions immunitaires, enfin présence d'infiltrats immunitaires dans les îlots pancréatiques des sujets atteints.

## Le fonctionnement du système immunitaire

Avant d'exposer les mécanismes de la réponse auto-immune du DT1, il faut rappeler brièvement le fonctionnement du système immunitaire (Figure 1). Les choses ne sont pas très différentes qu'il s'agisse de la réponse physiologique vis-à-vis d'un microbe ou d'une cellule cancéreuse ou de la réponse pathologique vis-à-vis d'une cellule du soi comme la cellule bêta. La première ligne de défense se met en place de façon rapide mais relativement stéréotypée, par l'intermédiaire des cellules du système immunitaire inné telles que les neutrophiles et les macrophages. Ces cellules agissent en sécrétant des médiateurs de l'inflammation comme

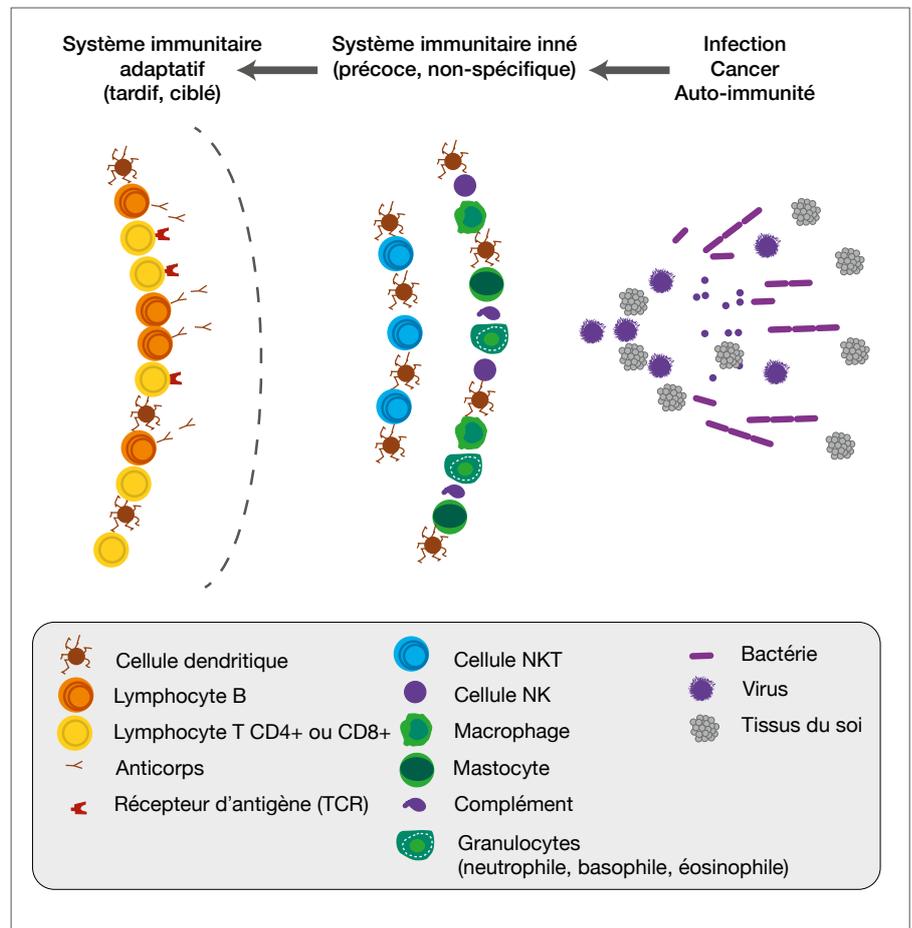


Figure 1 Le système immunitaire dispose de deux lignes de défense, constituées par l'immunité innée et adaptative.

les cytokines et d'autres molécules. C'est dans un deuxième temps que cette réponse devient plus ciblée, par l'intermédiaire du deuxième bras du système immunitaire constitué par les cellules du système adaptatif (lymphocytes B et T). C'est une réponse plus ciblée car ces cellules sont capables de reconnaître les structures moléculaires, aussi appelées antigènes, propres à chaque microbe ou cellule du soi. Cette reconnaissance spécifique a lieu

par l'intermédiaire des anticorps pour les lymphocytes B et des récepteurs d'antigène (aussi appelés TCR) pour les lymphocytes T.

## De la tolérance immunitaire à l'auto-immunité

Comment s'instaure une réponse auto-immune vis-à-vis de la cellule bêta ? A l'intérieur de l'organisme, des cellules

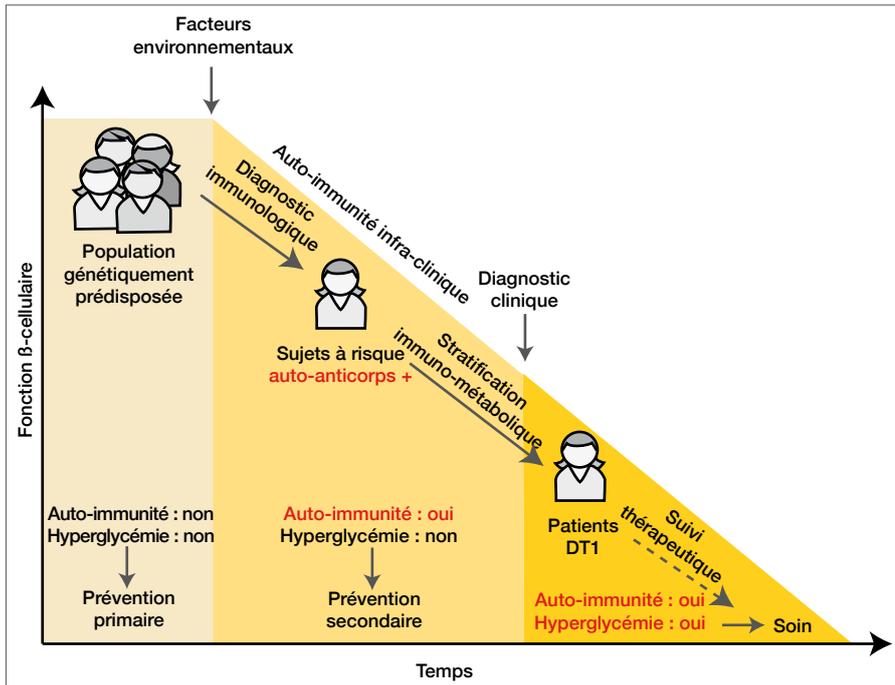


Figure 2. L'histoire naturelle du diabète de type 1.

dendritiques sont présentes dans tous les tissus. Leur rôle est de récupérer les débris apoptotiques et de les digérer pour en présenter des fragments peptidiques (les antigènes) à leur surface dans le cadre des molécules HLA. Il s'agit du moyen utilisé par le système immunitaire pour transmettre l'information sur l'état de santé de chaque tissu. Ces cellules dendritiques vont migrer vers les ganglions drainants où des lymphocytes T transitent constamment, en provenance de la circulation sanguine. S'il n'y a pas de reconnaissance des antigènes présentés sur l'HLA de surface de la cellule dendritique, les lymphocytes T repartent aussitôt vers le sang. Il s'agit du cas le plus fréquent car, en conditions physiologiques, les antigènes de la cellule bêta devraient en principe ne pas être disponibles pour ce processus. Si au contraire des antigènes bêta sont présentés sur la surface de la cellule dendritique, les lymphocytes T capables de les reconnaître vont entamer un processus de différenciation vers un phénotype « protecteur » appelé régulateur. On est, en d'autres termes, dans un état de tolérance immunitaire.

Ce processus dévie vers l'auto-immunité lorsque des cellules du système immunitaire inné s'accumulent dans le pancréas, en

réponse à des facteurs environnementaux qui restent mal connus. Leur sécrétion de cytokines inflammatoires indique aux lymphocytes T un signal de « danger », selon lequel l'antigène avec lequel ils sont entrés en contact est potentiellement dangereux et que la cellule qui l'exprime doit donc être éliminée. Les lymphocytes T CD4+ ainsi activés changent donc leur voie de différenciation vers un phénotype de type effecteur ou pathogène. Ces lymphocytes T CD4+ activés commencent à orchestrer la réponse immunitaire, en stimulant les lymphocytes B à produire les auto-anticorps, en activant davantage d'autres cellules dendritiques et en attirant dans les ganglions pancréatiques des lymphocytes T CD8+ (cytotoxiques). Ces lymphocytes T CD8+ reconnaissent des antigènes bêta présentés sur la surface de la cellule dendritique et, en s'activant, deviennent capables de migrer vers les îlots et de les détruire.

Trois éléments sont donc essentiels au déclenchement de l'auto-immunité du DT1 : des lymphocytes T auto-réactifs capables de reconnaître des antigènes bêta, la disponibilité de ces antigènes bêta pour une telle reconnaissance, et un contexte inflammatoire dans le microenvironnement de cette rencontre.

## L'histoire naturelle du diabète de type 1

En regardant le schéma de l'histoire naturelle du DT1 (Figure 2), on s'aperçoit que le diagnostic clinique est un événement tardif. En réalité, une phase d'auto-immunité infra-clinique débute plusieurs mois voire années à l'avance, et elle peut être aujourd'hui détectée par la mesure des auto-anticorps (anti-insuline, GAD, IA-2, ZnT8). Cette auto-immunité infra-clinique est déclenchée par des facteurs environnementaux agissant sur une prédisposition génétique. La stratification de cette auto-immunité infra-clinique et du risque d'évolution vers un DT1 clinique peut se faire à l'aide des auto-anticorps, mais reste aujourd'hui imparfaite. D'un côté, les sujets ayant un seul auto-anticorps positif ont un risque très faible mais néanmoins significatif d'évoluer vers un diabète clinique. De l'autre, au fur et à mesure que plusieurs auto-anticorps (2, 3 ou 4) font leur apparition, le risque d'évolution vers le DT1 devient de plus en plus important, mais reste dilué sur plusieurs années. Cela pose des problèmes lorsqu'on doit choisir le moment le meilleur pour mettre en place des essais cliniques de prévention. La Figure 1 montre également que le diagnostic clinique a lieu lorsque la masse bêta détruite atteint un niveau critique. En réalité, on ne sait pas si ce déclin de la fonction bêta est linéaire ou s'il n'évolue pas plutôt par poussées progressives.

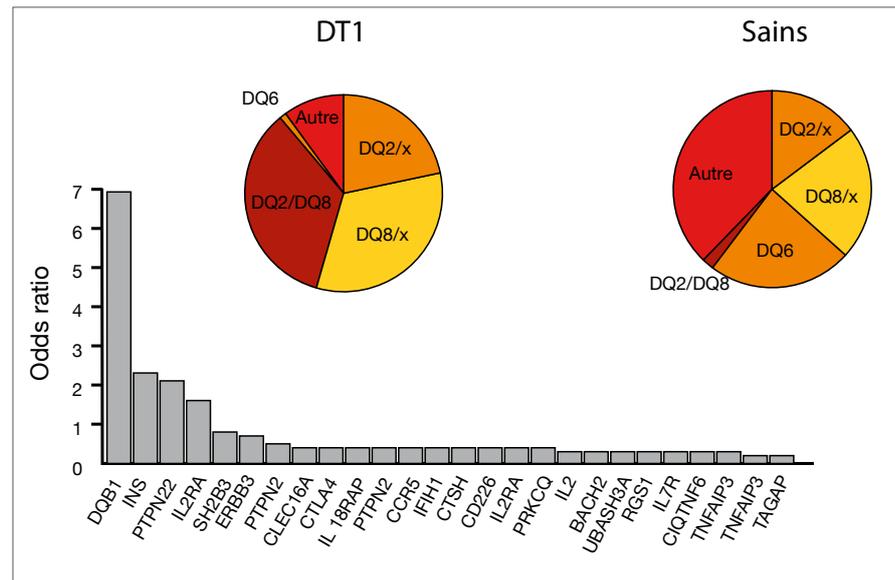
## La génétique : tolérance centrale et périphérique

En regardant les gènes de prédisposition au DT1 (Figure 3), on s'aperçoit que les allèles HLA de Classe II, qui sont codés par le locus DQB1, ont, de loin, le poids le plus important, alors que les autres gènes de prédisposition identifiés ont un rôle plus marginal. Les allèles HLA de prédisposition au DT1 sont les variantes DQ2 et DQ8, qui confèrent un risque particulièrement élevé lorsqu'elles sont héritées ensemble. La Figure 3 montre également la distribution de ces allèles dans la population DT1 et saine. L'association de DQ2

et DQ8 est particulièrement rare dans la population générale, mais fréquente chez les diabétiques. Il faut également rappeler que l'allèle DQ2 est en déséquilibre de liaison avec l'allèle DR3, et l'allèle DQ8 avec l'allèle DR4, une notion utile pour interpréter les typages HLA qui peuvent parfois être demandés en clinique. L'allèle DQ6 est, en revanche, un allèle protecteur en déséquilibre de liaison avec DR15.

Le deuxième message des études génétiques conduites jusqu'à ce jour est que la majorité des gènes associés au DT1 produisent des protéines impliquées dans des fonctions immunologiques. Comment agissent-ils pour prédisposer au DT1 ? Ils sont capables de moduler le potentiel auto-immun de l'individu, en contrôlant la génération et l'expansion des lymphocytes T auto-réactifs. Ces deux processus de génération et expansion correspondent aux deux mécanismes de tolérance centrale (dans le thymus) et périphérique (dans les ganglions pancréatiques et les îlots) qui sont primordiaux dans le contrôle de l'auto-immunité.

En effet, trois défaillances critiques contribuent à la pathogenèse du DT1 (Figure 4). La première a lieu dans le thymus, qui est l'organe chargé de l'éducation des lymphocytes T en cours de développement. Ici les lymphocytes T en maturation sont exposés à des cellules thymiques, qui vont leur présenter différents antigènes du soi. Lorsqu'un lymphocyte T est capable de reconnaître ces auto-antigènes, il s'agit d'un lymphocyte potentiellement dangereux : il est donc éliminé sur place par la transduction d'un signal d'apoptose. On sait que ce processus n'est pas parfait, et que certains lymphocytes auto-réactifs s'échappent vers la circulation, devenant plus tard capables d'être activés et de déclencher l'auto-immunité. La deuxième étape clé a lieu dans les ganglions pancréatiques, où la reconnaissance des antigènes de la cellule bêta dans un contexte inflammatoire va orienter la différenciation du lymphocyte T vers un phénotype effecteur, pathogène. La troisième étape a lieu dans l'îlot pancréatique, où ces lymphocytes T pathogènes prennent le dessus sur les régulateurs et commencent à détruire les



**Figure 3. La génétique du DT1.** Les principaux loci de prédisposition et leurs odds ratio. Distribution relative des allèles HLA de prédisposition (DQ2, DQ8) et protecteurs (DQ6) chez les sujets DT1 et sains.

cellules bêta.

Certains gènes de prédisposition vont agir au niveau de la tolérance centrale. C'est le cas par exemple du locus de susceptibilité INS VNTR, qui est une région régulatrice du gène de l'insuline. Cette région est capable de contrôler l'expression d'insuline au niveau thymique. Les allèles de prédisposition induisent en effet une expression plus faible d'insuline dans le thymus, ce qui mène à une élimination moins efficace des lymphocytes T anti-insuline et à leur présence en quantité plus importante dans la circulation. D'autres gènes de prédisposition vont eux agir au niveau des mécanismes de tolérance périphérique. C'est le cas par exemple des allèles de prédisposition CTLA4 qui codent une molécule « freinant » l'activation du lymphocyte T. Les variantes CTLA4 associées à la maladie codent pour des molécules moins efficaces dans cette action freinatrice.

### Les facteurs environnementaux

On sait aujourd'hui que les facteurs environnementaux jouent le rôle principal dans la pathogenèse du DT1 par rapport à la génétique [1]. Ce constat s'appuie sur plusieurs arguments : d'une part la concordance entre jumeaux monozygotes,

qui est certes très forte (30-65 %), mais incomplète ; d'autre part, les études sur les populations migrantes montrent que l'incidence du DT1 tend plutôt à s'adapter à celle du pays d'arrivée plutôt qu'à celle du pays d'origine, pourvu que la migration ait eu lieu avant un certain âge. De plus, l'augmentation croissante de l'incidence du DT1 dans les pays occidentaux (+ 3-4% par an) ne peut pas être expliquée par la génétique, car le génome humain ne change pas si rapidement. D'autres données suggèrent également que ces facteurs environnementaux prennent de plus en plus d'importance. En effet, lorsqu'on compare les diagnostics de DT1 faits dans les années '30-'70 par rapport à des diagnostics plus récents, on s'aperçoit que les allèles HLA protecteurs sont de plus en plus présents chez les patients DT1 diagnostiqués ces dernières années [2]. Cela montre que ces allèles, autrefois protecteurs, ne le sont plus autant, probablement car ils sont confrontés à une pression environnementale croissante qui les rend inefficaces aujourd'hui.

Quand les facteurs environnementaux agissent-ils ? En regardant les méta-analyses des cohortes d'enfants à risque suivis de façon longitudinale dans différents pays comme la Finlande ou l'Allemagne, on

voit qu'environ 60% des enfants qui progressent ensuite vers un DT1 développent les premiers auto-anticorps dans les deux premières années de vie [3, 4]. Cela suggère que les facteurs environnementaux peuvent probablement être en cause très précocement.

Où les facteurs environnementaux agissent-ils ? Leur action est probablement de faciliter la disponibilité des antigènes bêta à la reconnaissance par les lymphocytes T et de rajouter l'ingrédient inflammatoire nécessaire à leur activation complète. Le rôle d'agent déclencheur du DT1 joué par les entérovirus a été très débattu ces vingt dernières années. D'après une méta-analyse récente [5], on s'aperçoit en effet que l'association est très significative. Comment ces entérovirus pourraient-ils agir ? D'une part, ils ont un tropisme pour la cellule bêta, ce qui en provoque la lyse et le relargage d'antigènes qui deviennent ainsi visibles pour le système immunitaire. D'autre part, ils provoquent une inflammation au niveau du pancréas. Des mécanismes de «mimétisme moléculaire» ont aussi été suggérés, selon lesquels la réponse physiologique vis-à-vis de certains antigènes entéroviraux pourrait devenir une réponse détournée vers la cellule bêta car les antigènes viraux et bêta sont structurellement similaires et le système immunitaire n'est pas capable de faire la différence. Les études conduites récemment par le réseau nPOD aux Etats Unis et par d'autres initiatives montrent des signes d'infection entérovirale dans les îlots d'un nombre significatif de patients DT1 [6], ce qui a contribué à l'intérêt renouvelé vis-à-vis de ces hypothèses.

Pourquoi est-il si difficile d'identifier les facteurs déclencheurs environnementaux en cause ? C'est probablement parce qu'ils sont nombreux et que le rôle des facteurs stochastiques est également très important. En effet, les trois éléments nécessaires à l'activation auto-immune (des lymphocytes T auto-réactifs, des antigènes bêta-cellulaires et l'inflammation) doivent pouvoir se rencontrer au même moment dans un même lieu. Il y aura donc par exemple une bonne dose de chance dans l'issue d'une éventuelle infection à l'entérovirus.

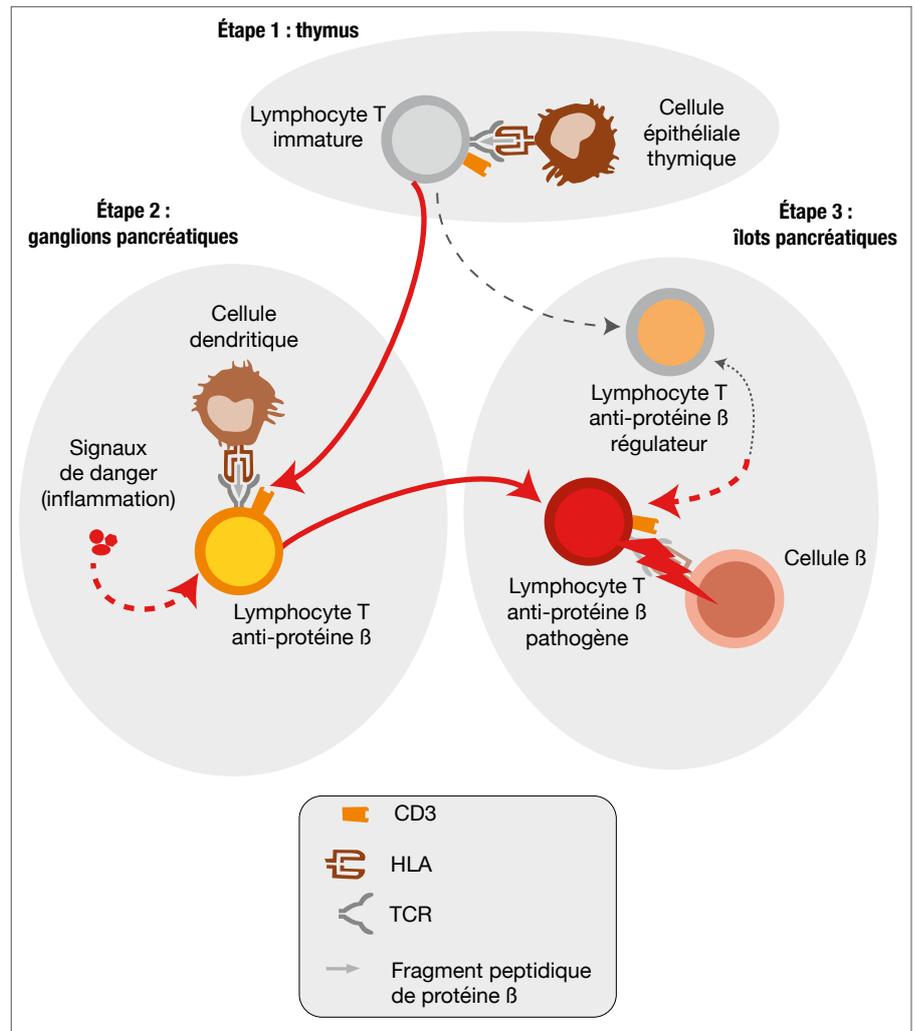


Figure 4. Les défaillances clés dans la progression auto-immune du DT1 (flèches rouges).

### La dynamique de la réponse auto-immune : les agresseurs et leurs cibles

On a donc vu que, dans la réponse auto-immune du DT1 comme dans une réponse physiologique antivirale, une première ligne rapide et stéréotypée d'immunité innée est suivie d'une action plus ciblée de l'immunité adaptative. En effet, les études chez la souris montrent que les neutrophiles, cellules du système immunitaire inné, sont les premiers à infiltrer le pancréas, suivis par les cellules dendritiques et seulement plus tard par les cellules du système immunitaire adaptatif, lymphocytes T et B [7]. Des études chez l'homme ont également montré qu'on peut détecter une réduction du nombre des

neutrophiles circulants, chez les patients DT1 au diagnostic mais aussi chez les sujets à risque, ce qui reflète leur migration vers l'organe cible pancréatique [8]. Les études du réseau nPOD nous montrent également que les lymphocytes T CD8+ sont les cellules immunitaires les plus nombreuses à infiltrer l'îlot. On observe également une surexpression de la molécule HLA sur les cellules bêta, ce qui les rend plus visibles au système immunitaire. Nous pouvons également tirer quelques enseignements des maladies auto-immunes iatrogènes, en particulier celles déclenchées par les anticorps monoclonaux anti-CTLA-4 ou PD-1 utilisés en oncologie. Il s'agit d'anticorps qui vont cibler des molécules de «freinage» du

lymphocyte T, dans le but de favoriser son activation vis-à-vis de la tumeur et ainsi de déclencher la réponse immune naturelle capable de la rejeter. En effet, la tumeur induit souvent un microenvironnement immunosuppresseur, qui va inhiber la capacité des lymphocytes T à l'attaquer. Ces anticorps se sont révélés très efficaces et sont en train de changer le pronostic de plusieurs cancers, mais leur effet secondaire le plus fréquent est le déclenchement de différentes auto-immunités, dont parfois un DT1. Une fois enlevés les freins moléculaires par ces traitements par anticorps, il existe donc un potentiel auto-immun prêt à se manifester dans la grande majorité des individus, avec des lymphocytes T auto-réactifs présents dans l'organisme qui peuvent être rapidement recrutés.

Des études récentes bouleversent notre vision de l'auto-immunité, en montrant que la sélection faite par le thymus (tolérance centrale) est probablement très déficiente chez la plupart des sujets dans la population générale. Une étude récente du groupe de M. Davis a comparé les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> reconnaissant des antigènes viraux auxquels les individus analysés n'avaient jamais été exposés (VIH, VHC) aux lymphocytes T auto-réactifs reconnaissant des antigènes du soi, dont l'insuline et la GAD issues de la cellule bêta. Avec grande surprise, ils ont constaté que la fréquence de ces lymphocytes T antiviraux qui n'avaient jamais vu le virus (donc dans un état dit « naïf ») n'était pas plus élevée que celle observée pour les lymphocytes T auto-réactifs [9]. Si le thymus avait bien fait son travail, ces derniers devraient se retrouver en nombre bien inférieur, ce qui n'est pas le cas.

Nous sommes donc tous un peu « auto-immuns », ce qui est probablement le prix à payer pour disposer d'un système immunitaire avec un répertoire le plus diversifié possible, qui puisse nous protéger de tous les risques infectieux [10]. Cela mène toutefois à une autre considération : si nous sommes tous auto-immuns, la différence entre un état de santé et le DT1 ne serait-elle alors pas dans la cel-

lule bêta cible ? En effet, lorsqu'on regarde les études nPOD, une autre observation frappante est l'hétérogénéité de l'infiltrat immunitaire présent dans différents îlots. On peut observer des îlots complètement détruits par les lymphocytes T, d'autres où l'infiltrat reste respectueusement à la périphérie sans invasion, d'autres îlots encore qui sont complètement épargnés. Cet aspect est très évocateur d'une autre maladie auto-immune dont les lésions sont plus facilement visibles, qui est le vitiligo. Pourquoi donc les cellules bêta devraient-elles être une cible privilégiée, et l'être plus ou moins selon l'îlot ? En regardant la définition générique de la cellule endocrine, il s'agit d'une cellule sécrétoire organisée en glandes, qui n'a pas de système ductal et qui va sécréter des hormones directement dans le sang par l'intermédiaire d'une riche vascularisation. D'une part, cette riche vascularisation favorise probablement un contact physique direct avec les cellules immunitaires capables de la détruire. D'autre part, les cellules endocrines sont de véritables « usines à hormones ».

On estime que chaque cellule bêta produit environ un million de molécules d'insuline par minute ! Or, une cellule qui fait autant de protéines va faire aussi beaucoup d'erreurs dans leur synthèse. Ces protéines qui ne sont pas correctement synthétisées vont être dégradées puis utilisées pour la présentation d'antigènes dans le cadre de molécules HLA. Cette présentation est donc particulièrement riche dans une cellule endocrine. D'autre part, un îlot inflammatoire va aussi exprimer toute une série de nouveaux antigènes qui ne sont pas connus du système immunitaire, car le thymus n'est pas capable de les présenter et il n'éliminera donc pas les lymphocytes T capables de les reconnaître. En effet, l'oncologie nous a appris ces dernières années que les antigènes cibles préférés de la réponse immunitaire anti-tumorale dérivent de mutations génétiques à l'intérieur de la tumeur. Ces séquences antigéniques mutées sont donc complètement étrangères au système immunitaire et, de ce fait, fortement attaquées. Un processus similaire pourrait avoir lieu dans la cellule bêta,

cette fois dérivant non pas de mutations génétiques mais d'autres voies qui sont renforcées par l'inflammation, comme l'épissage alternatif de l'ARN, capable de produire des néo-séquences traduites ensuite en protéines [11], les modifications post-traductionnelles, comme la citrullination déjà décrite dans la polyarthrite rhumatoïde ; et la possibilité que certains de ces fragments protéiques, lors de leur processing pour être présentés sur les molécules HLA, puissent se fusionner entre eux en générant des antigènes « hybrides » complètement nouveaux [12]. Toutes ces hypothèses sont actuellement à l'étude.

Le dernier point à considérer est que la cellule bêta n'est probablement pas une victime si innocente de la destruction perpétrée par les lymphocytes T. D'un côté, l'inflammation qui l'entoure provoque un changement de son « image immunologique » avec la présentation de néo-antigènes qui peuvent en augmenter la vulnérabilité. De l'autre, la cellule bêta est dotée d'un système immunitaire autonome rudimentaire [13], qui a la capacité de sécréter des cytokines inflammatoires et des chimiokines. Ces médiateurs vont probablement ravitailler l'attaque, en attirant de nouvelles cellules immunitaires dans le pancréas et en augmentant leur activation. Mais ces médiateurs inflammatoires ont aussi un effet autocrine, qui provoque l'apoptose de la cellule bêta et une inhibition de sa capacité à sécréter l'insuline.

Il est donc possible que le DT1 soit initialement un « homicide » de la cellule bêta de la part des lymphocytes T, pour devenir ensuite un « suicide », car la cellule bêta va réagir en mettant en place des mécanismes compensatoires bénéfiques dans l'immédiat mais délétères à long terme. Cette composante intrinsèque à la cellule bêta pourrait constituer un facteur aggravant sa destruction auto-immune, amenant même certains auteurs à proposer qu'il s'agisse du *primum movens* du DT1, et que la réaction auto-immune ne serait qu'un événement secondaire [14]. Le débat est ouvert et s'annonce intense pour les prochaines années !

## Conclusions

Le diagnostic clinique du DT1 est tardif, précédé d'une phase variable d'auto-immunité infra-clinique.

La prédisposition génétique est majoritairement liée aux haplotypes HLA ; d'autres variants génétiques modulent les mécanismes de tolérance centrale et périphérique.

Les facteurs environnementaux jouent le rôle le plus important, mais restent méconnus.

Une phase précoce de réponse immunitaire innée est suivie d'une réponse adaptative (lymphocytes T, anticorps).

L'auto-immunité est un phénomène naturel, et la progression vers la maladie clinique est influencée par les facteurs environnementaux, par une bonne dose de chance et par la vulnérabilité de la cellule bêta cible.

La cellule bêta est une cible auto-immune privilégiée car elle est une « usine à in-

soluline » : source d'erreurs de synthèse de protéines, et d'une vulnérabilité inflammatoire.

Le DT1 est très probablement une maladie auto-immune ET de la cellule bêta.

**Roberto Mallone**  
roberto.mallone@inserm.fr

### RÉFÉRENCES

1. Afonso G, Mallone R. Infectious triggers in type 1 diabetes: is there a case for epitope mimicry? *Diabetes Obes Metab* 2013;15: (Suppl 3):82-88.
2. Gillespie KM, Bain SC, Barnett AH, et al. The rising of childhood type 1 diabetes and reduced contribution of high-risk HLA haplotypes. *Lancet* 2004; 364:1699-700.
3. Parikka V, Nääntö-Salonen K, Saarinen M, et al. Early seroconversion and rapidly increasing autoantibody concentrations predict prepubertal manifestation of type 1 diabetes in children at genetic risk. *Diabetologia* 2012;55:1926-36.
4. Ziegler AG, Bonifacio E; BABYDIAB-BABYDIET Study Group. Age-related islet autoantibody incidence in offspring of patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2012;55:1937-43.
5. Yeung WC, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *BMJ* 2011;342:d35.
6. Krogvold L, Edwin B, Buanes T, et al. Detection of a low-grade enteroviral infection in the islets of langerhans of living patients newly diagnosed with type 1 diabetes. *Diabetes* 2015; 64:1682-87.
7. Diana J, Simoni Y, Furio L, et al. Crosstalk between neutrophils, B-1a cells and plasmacytoid dendritic cells initiates autoimmune diabetes. *Nat Med* 2013; 19:65-73.
8. Valle A, Giamporcaro GM, Scavini M, et al. Reduction of circulating neutrophils precedes and accompanies type 1 diabetes. *Diabetes* 2013; 62:2072-77.
9. Yu W, Jiang N, Ebert PJ, et al. Clonal Deletion Prunes but Does Not Eliminate Self-Specific  $\alpha\beta$  CD8(+) T Lymphocytes. *Immunity* 2015; 42:929-41.
10. Sewell AK. Why must T cells be cross-reactive? *Nat Rev Immunol* 2012;12:669-77.
11. Ortis F, Naamane N, Flamez D, et al. Cytokines interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha regulate different transcriptional and alternative splicing networks in primary beta-cells. *Diabetes* 2010; 59: 358-74.
12. DeLong T, Wiles TA, Baker RL, et al. Pathogenic CD4 T cells in type 1 diabetes recognize epitopes formed by peptide fusion. *Science* 2016; 351:711-14.
13. Randow F, MacMicking JD, James LC. Cellular self-defense: how cell-autonomous immunity protects against pathogens. *Science* 2013; 340:701-706.
14. Donath MY, Hess C, Palmer E. What is the role of autoimmunity in type 1 diabetes? A clinical perspective. *Diabetologia* 2014; 57:653-55.