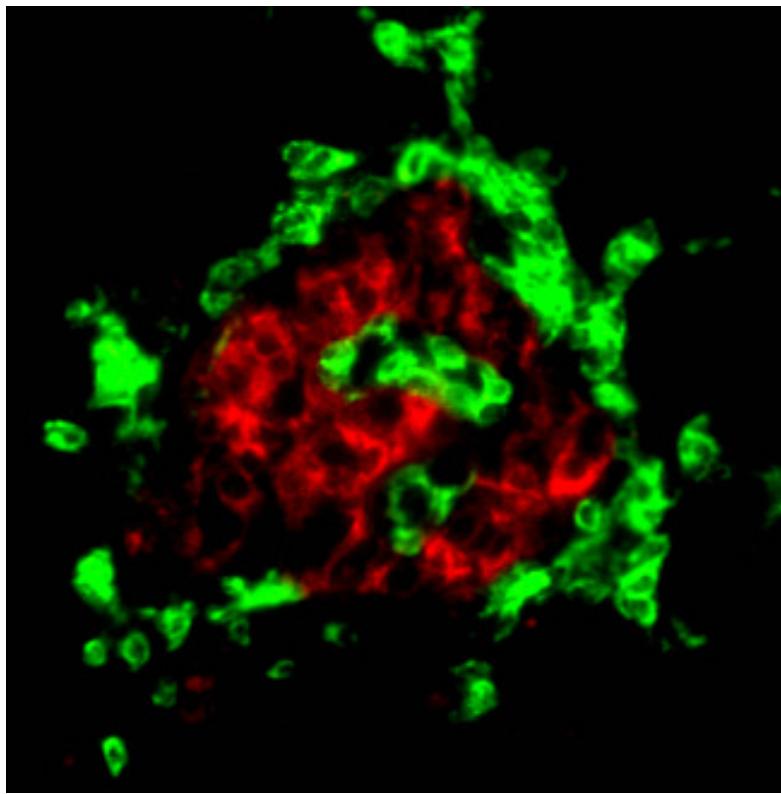


05/2010

Encuentran nuevas alteraciones inmunológicas en el órgano diana de la diabetes tipo 1



La diabetes tipo 1 (T1D) es una enfermedad metabólica que se inicia generalmente en la niñez o adolescencia. La DT1 ocurre tras un proceso autoinmunitario de destrucción de las células beta productoras de insulina de los islotes pancreáticos. En esta etapa hay fenómenos inmunológicos asintomáticos como la insulitis, la alteración de los patrones de expresión de moléculas del islet y los autoanticuerpos en el suero. El estudio de estos procesos ha sido dificultado por la falta de acceso al tejido pancreático y, por lo tanto, las características de la autoinmunidad a la T1D se basan en un número limitado de

observaciones. En esta tesis doctoral se han identificado nuevas alteraciones inmunológicas en el órgano diana de la T1D, mediante diferentes aproximaciones experimentales.

Recientemente las herramientas de análisis de expresión génica han pasado por una importante revolución con la aparición de los *microarrays*. Esta técnica permite analizar en un solo experimento el estatus de expresión de miles de genes en una muestra. Esto permite que el estudio de la relación gen-enfermedad se base en el comportamiento simultáneo de todos los genes, que se conoce como transcriptoma. Hemos reportado el análisis del transcriptoma de cuatro páncreas de pacientes con T1D en diferentes fases de la enfermedad (inicio clínico, 9 meses, 8 y 10 años de evolución posterior al diagnóstico) así como de los islotes purificados de dos de estos pacientes, en comparación con tejidos de donantes de órganos sanos. En general, el análisis del perfil de expresión génica de la respuesta inmunitaria / inflamación confirma las observaciones previas en la inmunopatogenia de la diabetes y muestra similitudes con otras enfermedades autoinmunes.

Los datos demuestran que la destrucción de las células beta se mantiene a lo largo de los años, junto con procesos inmunoreguladores y de regeneración de las células atacadas. Estos procesos, junto con el aumento de la inmunidad innata, complemento, quimiocinas, inmunoglobulinas y nada de regeneración, se mantienen o incluso aumentan en el páncreas de los pacientes de larga evolución. Los cambios detectados en los islotes se centran en la disminución de la expresión de genes endocrinos y del sistema nervioso, algunos de los cuales son autoantígenos en la T1D. En cambio, los islotes muestran pocas alteraciones en los genes de respuesta inmunitaria, destacando la hiperexpresión de quimiocinas proinflamatorias.

El microquimerismo materno es la presencia de una pequeña cantidad de células de origen materno en un organismo, capaces de atravesar la barrera fetoplacentaria durante el embarazo y de implantarse en los tejidos del huésped. Una parte de la caracterización del páncreas en la T1D se ha centrado en el microquimerismo materno, como fenómeno previamente asociado a la autoinmunidad. En nuestro estudio se han detectado células beta de origen materno en páncreas. Además, la frecuencia de células pancreáticas de origen materno muestra un incremento en los casos de pacientes con T1D. Estas células podrían ser potenciales dianas de la autoinmunidad o bien estar implicadas en procesos de regeneración y reparación tisular.

Una alternativa a la falta de acceso al tejido diana en la T1D son los modelos experimentales de la enfermedad. La cepa de ratones NOD (no obeso diabético) es un modelo espontáneo de diabetes autoinmune, ampliamente estudiado dadas sus similitudes con la T1D humana. En nuestro trabajo se han detectado alteraciones en la expresión génica y proteica del páncreas en un modelo de T1D agresiva derivado de la cepa NOD. Este modelo, previamente generado y caracterizado por nuestro grupo, desarrolla una diabetes acelerada, a una edad equivalente a la edad de inicio en pacientes. La aceleración se debe a una inflamación local derivada de la expresión transgénica de IFN β -citocina antiviral y proinflamatoria- en las células beta. En este microambiente inflamatorio, se observa un aumento de expresión de citocinas y quimiocinas en páncreas, contribuyendo a una T1D prematura con un alto componente de la inmunidad innata. Pero paralelamente, el IFN β induce la expresión de genes de la familia REG -factores de

regeneración de células beta y autoantígenos- en las células beta de este modelo, en concordancia con una hiperplasia insular y con el aceleración de la T1D.

Las alteraciones inmunológicas identificadas demuestran que la autoinmunidad al órgano diana de la T1D es un proceso extraordinariamente más complejo de lo descrito hasta ahora. Nuestros datos indican que la autoinmunidad contra las células beta es un proceso crónico en el que intervienen factores inflamatorios y de la inmunidad innata, y que progres a pesar de los intentos de regulación y regeneración en los islotes pancreáticos.

Raquel Planas Bas

Hospital Germans Trias i Pujol

raquel.planas@uab.cat

Referencias

"Perfils d'expressió Gènica i alteracions Immunològiques identificades a l'òrgan Diana de la Diabetis". Tesi doctoral defensada per Raquel Planas Bas el 12 de febrer de 2010, a les 11:00h, a la Sala Polivalent Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Hospital Germans Trias i Pujol.

[View low-bandwidth version](#)