

Mecanismos de lesión inmunitaria en diabetes mellitus tipo 1

Guadalupe Cristina Vega-Anaya,
Adrián Hernández-Lomelí,
Hebert Luis Hernández-Montiel

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad autoinmune caracterizada por falta de producción de insulina por las células β pancreáticas. Los mecanismos inmunológicos desempeñan un papel central en la fisiopatología de la enfermedad incluso en pacientes asintomáticos, en quienes se han detectado autoanticuerpos contra distintos componentes de las células β pancreáticas. Los sujetos con alto riesgo para desarrollar diabetes pueden ser identificados mediante pruebas específicas como la determinación del antígeno leucocitario humano, la detección de anticuerpos contra las células insulares, detección de anticuerpos contra insulina, detección de anticuerpos contra el ácido glutámico deshidrogenasa y la prueba rápida de tolerancia a la glucosa. Otros antígenos han sido reconocidos, entre los que se señalan el gangliósido GM2-1 y la enzima tirosina fosfatasa (IA2/ICA512). El riesgo para desarrollar la enfermedad es significativamente mayor cuando tres o cuatro autoanticuerpos resultan positivos. Actualmente, los anticuerpos contra las células insulares continúan como marcadores principales en la diabetes mellitus tipo 1. Se hace una revisión de los aspectos inmunológicos determinantes en la enfermedad y una revisión de los conocimientos más recientes en el campo de la investigación.

SUMMARY

Type 1 diabetes mellitus (DM1) is an autoimmune disease characterized by a lack of insulin production by β pancreatic cells. Immunological mechanisms play a key role in DM1 physiopathology, even in asymptomatic patients where different autoantibodies directed against several components of β cells have been found. The human leucocitary antigen, islet cells autoantibodies, insulin autoantibodies, glutamic acid decarboxylase autoantibodies and the rapid intravenous glucose tolerance test can be used to identify individuals with high risk for developing DM1. Ganglioside GM2-1 and the tyrosine phosphatase enzyme (IA2/ICA512) antigens determination are also employed to assess DM1 individual risk. This risk is significantly higher when three or four autoantibodies are found. Nowadays, the islet cell autoantibodies are employed as markers for DM1. This work analyzes the immunological aspects related to DM1, and highlights recent developments in this field.

Laboratorio de Neurobiología y Bioingeniería Celular, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Querétaro

Comunicación con: Hebert Luis Hernández-Montiel. Correo electrónico: hebert@uaq.mx

Recibido: 15 de octubre de 2007

Aceptado: 2 de abril de 2008

Introducción

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune que constituye una de las alteraciones metabólicas más comunes entre niños y adolescentes. Como resultado de la afectación inmunológica disminuye poco a poco la capacidad de producir insulina, desarrollándose hiperglucemia inicialmente en ayunas y posteriormente de forma permanente. Los individuos susceptibles pueden ser identificados por

diversos marcadores inmunológicos, así como por estudios que demuestran la pérdida progresiva de la capacidad secretora de las células β .

La presencia constante de inflamación en los islotes pancreáticos en el momento del inicio de la enfermedad, junto al daño mediado por autoanticuerpos y la infiltración linfocitaria, evidencian una actividad inmunológica humoral y celular. Uno de los signos más distintivos de autoinmunidad contra las células productoras de insulina es la presencia

Palabras clave

autoinmunidad células productoras de anticuerpos diabetes mellitus, tipo 1 autoantígenos

Key words

autoimmunity antibody-producing cells diabetes mellitus, type 1 autoantigens

de autoanticuerpos circulantes para diferentes estructuras de la célula β . La DM1 se caracteriza por deficiencia de insulina causada por la destrucción de las células β pancreáticas¹ y representa aproximadamente 10 % de todos los casos de diabetes. El presente trabajo describe los procesos de la lesión inmunitaria que provocan la DM1.

El páncreas se desarrolla a partir de la evaginación del endodermo embrionario y está formado por dos tejidos funcionalmente diferentes: el páncreas exocrino, encargado de producir las enzimas digestivas para procesar los alimentos ingeridos, y el páncreas endocrino, encargado de modular el metabolismo de los nutrientes mediante hormonas vertidas al torrente sanguíneo. La porción endocrina consta de aproximadamente un millón de grupos microscópicos de células llamados islotes de Langerhans, los cuales están formados por cuatro tipos principales de células y otros dos tipos secundarios. Los cuatro tipos principales de células (α , β , δ y PP) representan alrededor de 20, 68, 10 y 2 % de la población celular presente en el islote.² Las células α secretan glucagon; las β insulina; las δ somatostatina; las PP, polipéptido pancreático. Los dos tipos celulares menos frecuentes son las células D1, que producen el polipéptido intestinal vasoactivo y las células enterocromafines, que sintetizan serotonina.

Cuadro I
Grado de insulinitis conforme la intensidad de la infiltración linfocitaria alrededor del islote de Langerhans del tejido pancreático

Grado	Determinación del grado de insulinitis	Muerte celular
0	No infiltración	No hay muerte celular
1	Infiltración polar en islotes	Aislada
2	Infiltración periférica en islotes	Microfocal (4-5 células)
3	Infiltración difusa en islotes	Parcial (50 % células)
4	Infiltración extensa en islotes	Muerte celular total

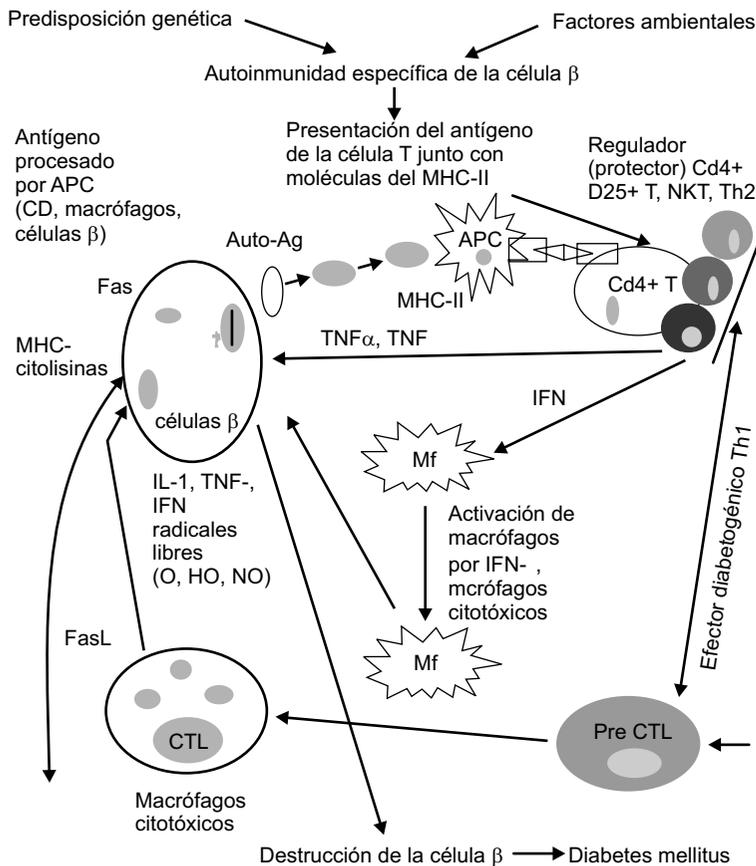


Figura 1. Etiología de la diabetes tipo 1. La predisposición genética parece un requisito. Aunado a ello, factores como virus, toxinas y dieta pueden influir en el inicio de la manifestación clínica. Una vez que la autoinmunidad contra la célula β se presenta, la destrucción autoinmune da lugar a la enfermedad

Mecanismos de destrucción de células β

Los mecanismos que contribuyen a la destrucción de células β son principalmente los mediados por la infiltración linfocítica. Los linfocitos T reaccionan contra los antígenos de las células β y provocan daño celular. Estas células T incluyen:

- Células T $CD4+$ del subtipo T_H1 , que causa lesión tisular mediante activación de los macrófagos.
- Linfocitos T citotóxicos $CD8+$ que destruyen a las células β directamente y secretan citocinas que también activan a los macrófagos.

En los casos poco frecuentes donde las lesiones pancreáticas se han podido observar en los estadios iniciales de la enfermedad, los islotes muestran necrosis celular e infiltración linfocítica, estas lesiones se denominan *insulinitis*.³⁻⁵ La infiltración está formada por células T $CD4+$ y $CD8+$. Las células β supervivientes a menudo expresan moléculas de MHC-II, probablemente efecto de la producción local de la citosina $IFN\gamma$ por las células T ; la especificidad de estas células es desconocida. Diversas investigaciones han implicado a una enzima de las células β , el ácido glutámico deshidrogenasa, y a la propia insulina como autoantígenos, aunque las pruebas que apoyan su importancia son en gran medida circunstanciales o están basadas en modelos mu-

rinos.^{4,6-8} La producción local de citocinas también contribuye al daño a las células β pancreáticas. Entre las citocinas implicadas en la lesión celular están el IFN γ producido por las células T y el TNF e IL1, generados por los macrófagos activados durante la reacción inmunitaria. Se ha demostrado que todas las citocinas pueden inducir apoptosis de las células β .⁹⁻¹¹ El cuadro I muestra una clasificación del grado de insulinitis, que refleja la intensidad del infiltrado linfocitario presente en el páncreas.

En 70 a 80 % de los pacientes con DM1 son identificados autoanticuerpos contra los islotes celulares e insulina. Los antígenos son procesados por las células presentadoras de antígenos y presentados a las células T cooperadoras (TH), en asociación con las moléculas MHC-II.^{7,12} Los autoanticuerpos reaccionan con diferentes antígenos de las células β , incluyendo el ácido glutámico deshidrogenasa. Estos anticuerpos podrían participar en el desarrollo de la enfermedad o ser el resultado de la lesión celular mediada por células T y de la liberación de antígenos normalmente secuestrados. Es probable que muchos de estos mecanismos inmunes actúen juntos para producir la progresiva destrucción de las células β , conduciendo al desarrollo de la diabetes clínica. Los factores que predisponen a la autoinmunidad son la infiltración de IL12 de las células presentadoras de antígenos activas CD4 TH1, responsables del balance inmune entre las células (efectoras y reguladoras). Las células TH1 producen IL2, la cual activa a las células β (T precitotóxicas específicas) para convertirse en citotóxicas y liberar IFN γ ; también pueden activar a los macrófagos, haciendo que sean citotóxicos. Estos macrófagos citotóxicos producen citocinas contra las células β , incluyendo IL1 β , TNF α , TNF γ y formación de radicales libres.¹³⁻¹⁵ A su vez, las células TH1 podrían secretar citocinas que dañan directamente la célula β . Las células B antígeno específicas CD8+ (CTL) reconocen antígenos expresados en la célula en asociación con moléculas MHC-I y liberan citolisinas tóxicas para la célula β . Fas y TNF-R (mediador de apoptosis) están involucrados en la destrucción de células β . De esta manera, macrófagos, células T y citocinas actúan para destruir a las células β , dando como resultado el desarrollo de DM1 autoinmune (figura 1).^{5,10,16-18}

Activación de las células T autorreactivas

Las células T no reactivas para las células β pueden circular a través de la sangre y órganos linfoides; los autoantígenos de la célula β son procesados y mos-

trados por las células presentadoras de antígenos (células dendríticas, macrófagos) y células β en los islotes pancreáticos.^{3,5,13,19} Las células maduras presentadoras de antígenos y péptidos de los autoantígenos de la célula β , en conjunto con moléculas de MHC, migran a los nodos linfáticos pancreáticos. Las células T no reactivas de la célula autorreactiva β reconocen en la circulación al complejo del péptido del autoantígeno de la célula de MHC/b en células presentadoras de antígenos y se activan. Las células T activadas entran en contacto con los islotes pancreáticos y reencuentran a los antígenos de la célula β , siendo sensibilizadas. Así activadas, pueden entonces iniciar su ataque contra las células productoras de insulina.¹

Colaboración entre macrófagos y células T

Los macrófagos están involucrados en el proceso de lesión y las células presentadoras de antígenos en la inducción de la respuesta inmune, contribuyendo a la creación de un microambiente para el desarrollo y activación de células T y de las células β citotóxicas. Los macrófagos producen mediadores solubles tóxicos para la célula β , participando en la destrucción de las células y, por lo tanto, en el desarrollo subsecuente de la diabetes (figura 2).²⁰ Los antígenos de la célula β pueden ser liberados durante el daño celular espontáneo y son procesados por las células dendríticas o los macrófagos, siendo presentados a las células T cooperadoras (célula CD4+ TH1) conjuntamente con las moléculas MHC-II. Los macrófagos activados secretan IL12,²¹ que activa a las células T (CD4+ TH1) que a su vez secretan citocinas (IFN γ , TNF α , TNF β e IL2). Mientras ocurre este proceso, las células T precitotóxicas (célula T -CD8+ Tc1) se pueden reclutar en los islotes, donde podrían ser activadas por IL2 y otras citocinas en infiltrados de células β CD4+ TH1 para distinguir de las células T CD8+ efectoras.^{20,22-24}

El IFN γ secretado por las células CD4+ TH1 y por las células T citotóxicas CD8+ puede hacer que los macrófagos se vuelvan citotóxicos y secreten cantidades sustanciales de citocinas (TNF α , IFN γ , y podrían inducir la expresión de Fas en las células β pancreáticas. Todas estas vías conjuntas motivan la destrucción de las células β por procesos de apoptosis mediante la activación de Fas o granzimas y perforinas (citolisinas) tóxicas. Los radicales libres del oxígeno (figura 3) secretados por los macrófagos activados participan también

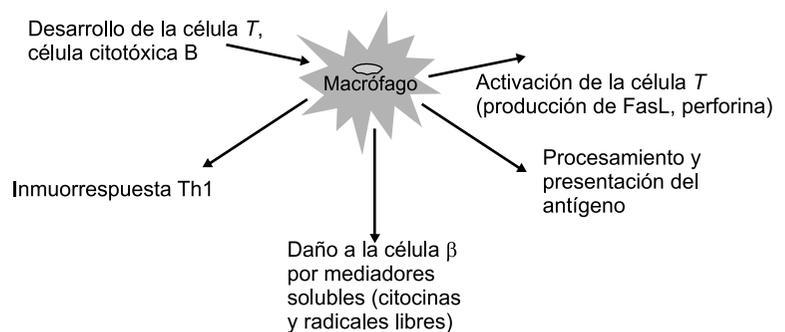


Figura 2. En la DM1, los macrófagos se encuentran implicados en el procesamiento de antígenos provenientes de la célula β y en la presentación e inducción de la respuesta inmune de TH1, contribuyendo a la creación del microambiente para la activación y daño de las células T citotóxicas contra la célula pancreática

en el daño celular.^{1,10,22,25,26} Aun cuando es probable que muchos de estos mecanismos inmunes actúen juntos para producir la destrucción progresiva de las células β , se ha podido observar que la susceptibilidad genética predispone a la enfermedad. La DM1 tiene un complejo patrón de asociaciones genéticas y se han identificado genes de susceptibilidad al menos en 20 localizaciones distintas, muchas son regiones cromosómicas donde los genes específicos afectados no se conocen todavía. De las múltiples regiones asociadas con la enfermedad, la más importante se encuentra en el locus MHC, que contribuye aproximadamente a la mitad de la susceptibilidad genética, y el conjunto de los genes restantes a la otra mitad.^{27,28}

El locus MHC

Este locus de susceptibilidad para DM1 reside en la región que codifica a las moléculas MHC-II, situada en el cromosoma 6p21 (HLA-D). Es interesante que la susceptibilidad a esta enfermedad se asocie con un alelo relacionado con DQ denominado DQB1*0302,²⁹ que a menudo está en desequilibrio ligado con DR4. El alelo DQB1*0602 se considera protector contra diabetes. La secuencia de las moléculas de DQ asociadas con la diabetes, tanto en humanos como en cepas de ratones diabéticos no obesos, sugiere que una asparagina en posición 57 en la cadena DQ β ^{23,29-32} protege contra la DM1, mientras que su ausencia incrementa la susceptibilidad. Aun no se conoce con precisión cómo el MHC contribuye a la autoinmunidad en ésta o en cualquier otra enfermedad

autoinmune. Ya que las moléculas del MHC funcionan normalmente exponiendo péptidos a las células T , estas asociaciones ponen de manifiesto el importante papel de las células T en la enfermedad.^{2,33}

Genes no MHC

El primer gen no MHC asociado a la enfermedad identificado fue la insulina, cuyas repeticiones en tándem en la región promotora se asocian con la susceptibilidad a la enfermedad. El mecanismo de esta asociación no se ha clarificado. Es posible que el polimorfismo asociado a la enfermedad haga que la proteína sea menos funcional o estable y, por tanto, comprometa la reserva funcional. Alternativamente, estos polimorfismos pueden influir en el nivel de expresión de la insulina en el timo y, por tanto, pueden alterar la selección negativa de las células T reactivas a la insulina.²

Autoantígenos pancreáticos de la célula β específicos en DM1

Los autoantígenos pancreáticos de la célula β son los blancos de destrucción inmune de las células β y se encuentran involucrados en la destrucción celular. Uno de los marcadores inmunológicos más comunes en seres humanos y animales con diabetes autoinmune es la presencia de autoanticuerpos y células T autorreactivas dirigidas contra autoantígenos de la célula β como la insulina, anticuerpos contra el ácido glutámico deshidrogenasa, antígenos de la célula insulares, etcétera. El riesgo de desarrollar diabetes se relaciona con el número de autoanticuerpos marcadores: la presencia de dos o más da una probabilidad más alta de padecer la enfermedad que la presencia de uno solo.

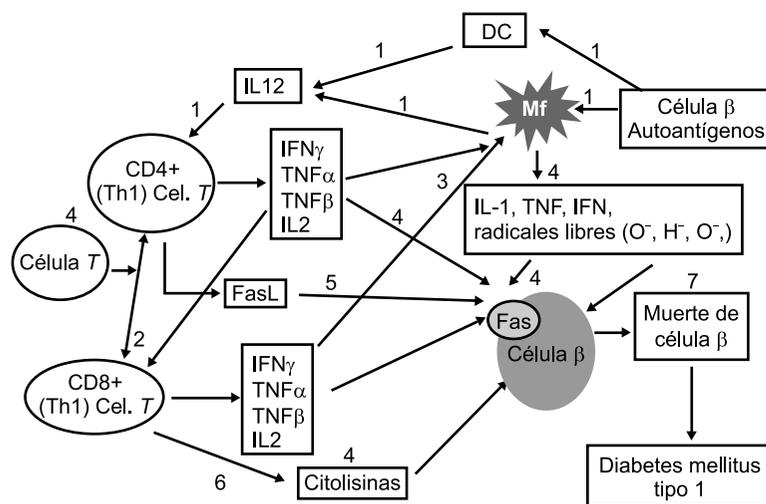


Figura 3. Colaboración de macrófagos y células T en la destrucción de la célula β pancreática. 1. Los autoantígenos de la célula β pueden ser liberados durante el daño celular, procesados por células dendríticas (DC) y macrófagos, y presentados a las células T cooperadoras (célula CD4+ TH1) conjuntamente con moléculas MHC-II. 2. Las células T precitotóxicas (célula T-CD8+ Tc1-) son reclutadas en los islotes. 3. El IFN γ es secretado por las células CD4+ TH1 y las T citotóxicas CD8+ pueden hacer que los macrófagos se conviertan en citotóxicos, secretando grandes cantidades de citocinas (TNF α , IFN γ). 4. Las citocinas inducen la expresión de Fas en las células β pancreáticas. 5. Apoptosis de células β mediante la vía de Fas. 6. Granzimas y perforinas (citolisinas) son tóxicas a las células. 7. Los radicales libres también contribuyen a la muerte de las células β

■ **Anticuerpos anti-insulina.** En la DM1, la insulina actúa como importante autoantígeno primario humoral. Es específica, ya que solo se encuentra en la célula β . La autoinmunidad celular, por otro lado, se debería a la proinsulina, molécula precursora de la insulina. Los anticuerpos anti-insulina junto a los anticuerpos contra las células insulares, antiácido glutámico deshidrogenasa y anti-IA-2, asumen un valor de marcadores inmunoserológicos y tienen aplicación clínica en el diagnóstico y predicción de la enfermedad. La utilización cada vez más extendida de insulina humana recombinante ha redimensionado el problema de la inducción de autoanticuerpos. Por el contrario, el aumento de

Los títulos de autoanticuerpos puede contribuir a la inestabilidad metabólica del paciente. Debido a que los autoanticuerpos tienen la característica de unirse a la molécula de insulina en forma reversible, mientras el complejo insulina-anticuerpo se mantenga unido (insulina no activa), los pacientes pueden registrar niveles de glucemia altos. Al desligarse el complejo y liberarse la hormona (insulina activa), el paciente puede pasar a hipoglucemia.

- *Anticuerpos contra las células insulares.* Reaccionan contra estructuras citoplasmáticas de todas las células endocrinas dentro de los islotes pancreáticos, inicialmente descrita en pacientes con DM1 y deficiencia poliendocrina. Para su identificación se utiliza inmunofluorescencia indirecta en secciones del páncreas humano. El resultado es positivo en 70 a 90 % de los pacientes con diagnóstico reciente de DM1.

- *Antiácido glutámico deshidrogenasa.* Esta enzima pertenece a la familia de las deshidrogenasas y cataliza la conversión de L-glutamato a ácido gamma-aminobutírico (GABA), el neurotransmisor inhibitorio más frecuente en el cerebro. Se localiza particularmente en las células β y en muy bajas concentraciones en las α . La función del ácido glutámico deshidrogenasa y del sistema GABAérgico en el páncreas es desconocida. Los autoanticuerpos antiácido glutámico deshidrogenasa están presentes en 60 a 85 % de los pacientes con DM1 y se encuentran en alta correlación con los alelos DR3/4, especialmente con HLA DQB1-0203. Al mismo tiempo, varios investigadores han comunicado la existencia de autorreactividad de linfocitos *T* contra GAD65 en coincidencia con la aparición de insulinitis. De acuerdo con experimentos en ratones diabéticos no obesos que reproducen las etapas humanas de la DM1, la pérdida de tolerancia hacia la molécula del ácido glutámico deshidrogenasa ocurriría al inicio de la enfermedad y constituiría una etapa necesaria para que se desarrolle la insulinitis.

Factores ambientales

Hay evidencia de que los factores ambientales, especialmente las infecciones, están involucrados en el desencadenamiento de la autoinmunidad en la DM1 y en otras enfermedades. Actúan como disparadores de la respuesta inmune contra las células β del páncreas en un individuo genéticamente predispuesto. Los virus se han asociado al desarrollo de DM1, sobre todo el picornavirus. La relación con este género parece particularmente fuerte, sobre todo con el *Coxsackie* virus del grupo *B*. La infección

por determinados virus actuaría como paso inicial para una serie de cambios inmunológicos complejos asociados con la destrucción de la célula β . Ésta podría ocurrir a través de tres mecanismos:

- Destrucción celular directa por virus betacitotrópicos.
- Generación de citocinas que dañan las células β .
- Mimetismo molecular.

Esto podría explicar por qué el comienzo de la enfermedad es más frecuente en otoño y en invierno y en los climas más fríos.^{2,27,28}

Los virus relacionados de una forma u otra con el desarrollo de diabetes en el ratón o en el hombre son el de las paperas, de la rubéola, algunos picornavirus como los *Coxsackie* del grupo *A* o *B*, el citomegalovirus, los retrovirus con partículas tipo *C*, los reovirus o el virus de la encefalomiocarditis. El virus de la coriomeningitis linfocítica induce cambios en la función de la célula β sin provocar su destrucción.² En el hombre, la asociación más clara entre la infección vírica y la diabetes aparece en el síndrome de la rubéola congénita y en la infección congénita por citomegalovirus. El síndrome de la rubéola congénita es una enfermedad autoinmune típica en la que 12 a 20 % de los individuos afectados desarrolla diabetes cinco a 20 años después de la infección. Si el niño afectado es DR3 o DR4 positivo, la prevalencia puede aumentar hasta 40 %. En la infección por citomegalovirus pueden estar presentes anticuerpos anticélulas insulares que reaccionan con el antígeno 38 kDa en el páncreas y parece que están presentes con más frecuencia en los que tienen los títulos moderados o altos de anticuerpos contra el *Coxsackie* B4.^{27,28}

Existen agentes químicos capaces de provocar una destrucción no autoinmune de las células β como la estreptozotocina,^{34,35} el aloxano en animales y el veneno Vacor en humanos. En Islandia, la inhalación materna de compuestos nitrosos para curar la carne de oveja se ha relacionado con el desarrollo de diabetes autoinmune en niños; en diabetes de reciente comienzo puede haber anticuerpos contra la albúmina sérica bovina (BSA) y contra un péptido de 17 aminoácidos de dicha proteína denominado ABBOS.^{2,36}

Inmunointervención

Consiste en actuar sobre el sistema inmune a fin de potenciar, frenar o modificar la respuesta inmune. El intento de actuar sobre el sistema inmune no es un objetivo reciente. Incluso antes de que se conociera el sistema inmune ya se pretendía modificarlo a través de actuaciones que tenían como finalidad incrementar "las defensas del organismo". De esta forma, la obtención de vacunas, cuyo principal objetivo es la prevención de determinadas enfermedades infecciosas, puede considerarse la primera forma de intervención rigurosa sobre el sistema inmune. En los inicios de la inmunología experimental, los adyuvantes que se aplicaban junto con el antígeno para inducir respuestas inmunes eran otra forma de inmunointervención.³⁶ En la actualidad, al conocerse con cierto detalle el funcionamiento celular y molecular del sistema inmune, es posible manipularlo con mayor precisión. Esta mayor capacidad se ha apoyado en el importante avance en las técnicas de biología molecular y celular. No obstante, estamos en los inicios de una nueva época y la mayoría de los métodos o elementos utilizados se encuentran en fase experimental.

En la actualidad, la inmunointervención está dirigida fundamentalmente a diseñar nuevas vacunas, inducir respuestas efectivas frente a antígenos tumorales, evitar el rechazo de los órganos trasplantados y controlar las enfermedades

autoinmunes y reacciones alérgicas. No es posible comentar con amplitud todas las diversas estrategias de intervención inmune que se están ensayando, por lo que en este capítulo solo se mencionarán y comentarán las más importantes.

■ *Immunopotenciación.* Se incluyen en este apartado todos los métodos o sustancias que tienen como objetivo colaborar en la inducción de una respuesta inmune o potenciar una respuesta ya iniciada. La inmunopotenciación óptima es la que induce únicamente una respuesta inmune frente a elementos concretos, ya sean antígenos tumorales o microbianos. Lamentablemente se está lejos de este objetivo. Los principales inmunopotenciadores se pueden clasificar en adyuvantes e inmunoestimulantes, vacunas, interleucinas, transfección de proteínas de membrana y utilización de anticuerpos monoclonales.

Los *adyuvantes* consisten en emulsiones oleoacuosas de productos bacterianos, como micobacterias o bacilos muertos de la tuberculosis, con los que se pretende incrementar la capacidad de respuesta inmune en forma inespecífica; su acción consiste en incrementar el poder inmunogénico de los antígenos. Se han usado en animales de experimentación y recientemente en el tratamiento de algunos procesos neoplásicos humanos. No obstante, debido a su alta toxicidad y pobres resultados, su uso terapéutico se ha abandonado por el momento.

Actualmente se están dedicando grandes esfuerzos para obtener adyuvantes más simples y menos tóxicos. Entre ellos cabe destacar la saporina, de origen vegetal, los surfactantes, productos de síntesis química y los dipéptidos muranólicos, de origen bacteriano. El principal objetivo es incrementar el poder inmunogénico de las vacunas. Su modo de acción se centra principalmente en estimular la producción de interleucinas, activar los macrófagos y aumentar la capacidad de presentación antigénica.

Los *inmunoestimulantes* son sustancias de origen orgánico que aumentan en forma inespecífica la capacidad inmune de los pacientes. Entre ellos se incluyen las sustancias empleadas en situaciones de malnutrición por deficiencias inmunes adquiridas o en periodos posquirúrgicos, postraumáticos, etcétera. Cabe mencionar los péptidos tímicos y algunos fármacos como el levamisol. Su acción consistiría en potenciar de manera inespecífica la producción de interleucinas y su utilidad clínica es incierta. La utilización de las interleucinas como terapéutica se basa en considerar que la regulación de la respuesta inmune es fruto, en parte, del equilibrio entre las subpoblaciones Th1 y Th2. La población Th1 pro-

duce fundamentalmente IL2 e IFN γ , en tanto que la población Th2 es la principal productora de IL4 e IL10; la IL4 ejerce una intensa acción inhibitoria sobre las células Th1 y se considera que estimula la producción de IgE en las reacciones alérgicas. El predominio de uno de los dos tipos de poblaciones determinaría la eficacia de la respuesta inmune.

Ensayos con inmunomoduladores

■ *Bacilo Calmette-Guérin.* Su mecanismo de acción parece ser la inducción de un cambio en la respuesta inmunitaria que abarca a las células destructoras Th1 y a las protectoras o no patógenas Th2, incrementando los niveles de IL4 y disminuyendo el ataque inmunitario. Aunque se observó un claro efecto terapéutico en ratones diabéticos no obesos, estudios doble ciego comparativos con la vacuna en pacientes con DM1 de reciente comienzo, no han mostrado efecto en la progresiva caída de secreción de péptido C en los dos primeros años de la enfermedad.

■ *Vitamina D.* La observación de que las concentraciones de 1-25-dihidroxitamina D3 en los individuos con diabetes de reciente comienzo son más bajas que en los controles durante el año previo al inicio de la enfermedad, sugiere la posibilidad de que análogos pudieran constituir una estrategia preventiva útil, sin embargo, a la fecha no existen resultados que apoyen su uso.

■ *Linomida.* Este inmunomodulador sintético (quinolina-3-carboxamida) produjo un incremento de los niveles de péptido C en pacientes con DM1 de reciente comienzo, particularmente en pacientes con función pancreática residual inicial aceptable; sin embargo, se abandonó por sus efectos adversos en ensayos distintos a la diabetes.

■ *HSP60 (heat shock protein 60) y péptido p277.* El péptido p277 de HSP60 se postula como autoantígeno en la DM1, y los estudios en ratones diabéticos no obesos indican que la vacuna con HSP60 puede establecer circuitos reguladores cuyos resultados sean una expresión reducida de citocinas patogénicas y un incremento de citocinas protectoras. Vacunaciones repetidas con este péptido evitan las recidivas sin que se observen efectos colaterales. Actualmente están desarrollándose investigaciones más amplias al respecto.³⁷

■ *Anticuerpos monoclonales antiCD3 (antiCD3 mAb).* En 1994 se aportaron los primeros datos preclínicos sobre el uso de anticuerpos antiCD3 mAb en ratones diabéticos no obesos. La hiperglucemia remitía en 80 % de los animales tratados, no siendo necesaria la inmunosupresión continua, de modo que cinco días de tratamiento normalizaban la glucemia

en dos semanas y la enfermedad no recurría en un periodo mayor a seis meses; así, los anticuerpos antiCD3 mAb producían una verdadera tolerancia inmunológica en este modelo animal, induciendo un fenómeno regulador. Las células esplénicas de animales tratados a animales no tratados transfieren la diabetes, pero no a los animales tratados. Para inhibir la activación de las células *T in vivo*, se eliminó la porción FcR-binding del antiCD3 mAb y se estudiaron los efectos de *F(ab')* 2 de anti-CD3 mAb, encontrándose que los fragmentos *F(ab')* 2 de antiCD3 mAb podían producir inmunomodulación en la diabetes y otras enfermedades inmunológicas sin ninguna activación de las células *T* ni otra morbilidad. Estudios preclínicos en modelos de DM1 hacían pensar que los anticuerpos antiCD3 mAb podían producir tolerancia inmunológica, y las modificaciones mencionadas podrían eliminar su toxicidad y cambiar su acción de manera que indujese tolerancia a la enfermedad. Así, se sintetizaron dos anticuerpos humanizados antiCD3 mAb Fc-mutados: hOKT3g1 (Ala-Ala) y ChAglyCD3, que no tendrían las propiedades de los OKT3 para liberar citocinas pero que evitarían la respuesta inmunitaria humana.

Tras haberse empleado en otras enfermedades inmunológicas, en 1999 se inició un ensayo aleatorizado en fase I/II con hOKT3g1 (Ala-Ala) en pacientes con DM1 en fase inicial. El funcionamiento metabólico fue similar en el grupo tratado y en el no tratado. Se observó un leve síndrome de liberación de citocinas, que apareció un día después de recibir el paciente la dosis completa. Tras un año de tratamiento, el grupo presentaba mejor reserva pancreática, mejor control metabólico y menores necesidades de insulina, lo que suponía que los antiCD3 mAb producían mejoría mantenida en la secreción insulínica sin necesidad de supresión inmune continuada. No hubo ningún marcador inmunológico que distinguiera a los que respondieron de los que no lo hicieron.³⁷

■ *Interferón α*. La administración oral de IFN α ha sido estudiada en el tratamiento de la DM1, postulándose que disminuye la expresión de citocinas que tienen un efecto tóxico directo sobre las células β : IL1, TNF α e IFN γ . Experimentalmente retarda la aparición de diabetes pero es incapaz de revertir la diabetes una vez que se ha desarrollado la hiperglucemia. En otros análisis, los resultados con IFN α han sido conflictivos, habiéndose observado que su administración parenteral empeora el control en pacientes con DM1 y hepatitis C, desencadenando la aparición de cetoacidosis diabética. No se observó, por otra parte, ninguna toxicidad.

■ *Lisofilina*. Está en marcha un pequeño estudio con lisofilina, un inmunomodulador que inhibe la diferenciación de las células Th1, condicionando valores bajos de citocinas tipo 1: IFN γ , IL2 y TNF α , pero aún no existen resultados.³⁷

Conclusiones

La DM1 muestra una mayor prevalencia en sujetos que presentan ciertos antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad HLA (*human leucocyte antigen*)^{38,39} y al parecer requiere factores ambientales como virus, tóxicos u otros inmunogénicos. Si bien cuando se diagnostica DM1 hay pérdida funcional significativa de las células β , puede existir una oportunidad terapéutica que permita retrasar o revertir la progresión de la enfermedad. Los estudios clínicos iniciales han mostrado efectos benéficos en el corto plazo, pero han sido limitados por la toxicidad de los fármacos, sus efectos secundarios, la necesidad de inmunosupresión continua, sus efectos no específicos sobre la función inmune y la ausencia de beneficios probados a largo plazo. Es probable que nuevas estrategias de tratamiento actualmente en desarrollo proporcionen otras evidencias en los próximos años. El uso de nuevas sustancias que nos permitan hacer una terapia antigénica específica y el empleo de anticuerpos monoclonales con un aceptable grado de seguridad junto con medidas que aumenten la masa de células β (como el trasplante de islotes), y otras que fomenten la capacidad regenerativa de la célula β , ya sea del propio islote, de células ductales pancreáticas o incluso de células provenientes de la médula ósea, podrían abrir nuevas expectativas, sobre todo en determinados pacientes y en la evolución inicial de la DM1.

Referencias

1. Yoon JW, Jun HS. Autoimmune destruction of pancreatic β cells. *Am J Therap* 2005;12(6):580-591.
2. Kumar V, Abbas A, Fausto N. Robbins. Patología humana. Sexta edición. Madrid, España: Elsevier; 2005.
3. Allison J, Strasser A. Mechanisms of beta cell death in diabetes: a minor role for CD95. *Proc Natl Acad Sci* 1998;95(23):13818-13822.
4. Kukreja A, Cost G, Marker J, Zhang C, Sun Z, Lin-su K, et al. Multiple immunoregulatory defects in type-1 diabetes. *J Clin Invest* 2002;109(1):131-140.
5. Mandrup-Poulsen T. β cell apoptosis. *Diabetes* 2001;50(Suppl 1):s58-s63.
6. Apostolou I, Hao Z, Rajewsky K, von Boehmer H. Effective destruction of fas-deficient insulin-producing β cells in type 1 diabetes. *J Exp Med* 2003; 198(7):1103-1106.
7. Hamilton WE, Palmer S, Charlton B, Slattery R. Beta cell MHC class I is a late requirement for diabetes. *Proc Natl Acad Sci* 2003;100:6688-6693.
8. Verdager J, Schmidt D, Amrani A, Anderson B, Averill N, Santamaría P. Spontaneous autoimmune diabetes in monoclonal t cell nonobese diabetic mice. *J Exp Med* 1997;186(10):1663-1676.
9. Green EA, Gorelik L, McGregor CM, Tran EH, Flavell RA. CD4+, CD25+ T regulatory cells control anti-islet CD8+ T cells through TGF β -TGF β receptor interactions in type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci* 2003;100(19):10878-10883.
10. Panagiotopoulos C, Qin H, Tan R, Verchere CB. Identification of a beta-cell-specific HLA class I restricted epitope in type 1 diabetes. *Diabetes* 2003;52 (11):2647-2651.

11. Tisch R, Wang B, Atkinson MA, Serreze DV, Friedline R. A glutamic acid decarboxylase 65-specific Th2 cell clone immunoregulates autoimmune diabetes in nonobese diabetic mice. *J Immunol* 2001;166(11):6925-6936.
12. Rajagopalan G, Kudva YC, Chen L, Wen L, David CS. Autoimmune diabetes in HLA-DR3/DQ8 transgenic mice expressing the co-stimulatory molecule B7-1 in the β cells of islets of Langerhans. *Int Immunol* 2003;15(9):1035-1044.
13. Achenbach P, Bonifacio E, Koczwara K, Ziegler A. Natural history of type 1 diabetes. *Diabetes* 2005;54(Suppl 2):S25-S31.
14. Amrani A, Verdaguer J, Thiessen S, Bou S, Santamaría P. IL1 α , IL1 β , and IFN γ mark β cells for fas-dependent destruction by diabetogenic CD4+ T lymphocytes. *J Clin Invest* 2000;105:459-468.
15. Lee L, Xu B, Michie S, Beilhack G, Warganich T, Turley S, et al. The role of TNF α in the pathogenesis of type 1 diabetes in the nonobese diabetic mouse: analysis of dendritic cell maturation. *Proc Natl Acad Sci* 2005;102(44):15995-16000.
16. Chong MM, Chen Y, Darwiche R, Dudek NL, Irawaty W, Santamaría P, et al. Suppressor of cytokine signaling-1 overexpression protects pancreatic beta cells from Cd8+ T cell-mediated autoimmune destruction. *J Immunol* 2004; 172:5714-5721.
17. Standiford NE, Panagiotopoulos C, Tan R. Current approaches for the prediction and identification of CD8 T-cell epitopes in type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diab* 2005;12(4):298-230.
18. Suárez-Pinzon WL, Rabinovitch A. Approaches to type 1 diabetes prevention by intervention in cytokine immunoregulatory circuits. *Int J Exp Diabetes Res* 2001; 2(1):3-17.
19. Hartemann A, Boirtard C. T-cell regulation in murine and human autoimmune diabetes: the role of TH1 and TH2 cell. *Diabetes Metab* 1997;23(5):377-385.
20. Moore A, Grima J, Han B, Santamaría P. Tracking the recruitment of diabetogenic CD8-T-cells to the pancreas in real time. *Diabetes* 2004;53(6):1459-1466.
21. Falcone M, Yeung B, Tucker L, Rodríguez E, Sarvetnick N. A defect in interleukin 12-induced activation and interferon gamma secretion of peripheral natural killer t cells in nonobese diabetic mice suggests new pathogenic mechanisms for insulin-dependent diabetes mellitus. *J Exp Med* 1999;190(7):963-972.
22. Flores-Aldana M, Peralta-Zaragoza O, Barquera-Cervera S. El paradigma inmune Th1-Th2: un vínculo entre obesidad, aterosclerosis y diabetes mellitus. *Clin Invest Arterioscl* 2005;17(5):232-248.
23. Graser R, DiLorenzo T, Wang F, Christianson G, Chapman H, Roopenian D, et al. Identification of a CD8 T cell that can independently mediate autoimmune diabetes development in the complete absence of CD4 T cell helper functions. *J Immunol* 2000;164(7):3913-3918.
24. Zhang Y, O'Brien B, Trudeau J, Tan R, Santamaría P, Dutz JP. In situ cell death promotes priming of diabetogenic CD8 T lymphocytes. *J Immunol* 2002; 168(3):1466-1472.
25. Anderson B, Park Bj, Verdaguer J, Amrani A, Santamaría P. Prevalent CD81 T cell response against one peptide/MHC complex in autoimmune diabetes. *Proc Natl Acad Sci* 1999;96(16):9311-9316.
26. Xiao S, Hu O, Kristan JM, Costa C, Shen Y, Gero D, et al. Significant role for Fas in the pathogenesis of autoimmune diabetes. *J Immunol* 2000;164(5):2523-2532.
27. Álvarez EC, Darias GA, López-Guzmán A, Pallardo SL. Etiopatogenia de la diabetes mellitus. *Medicina* 2000;8:991-1000.
28. García BH. Factores de riesgo y prevención en diabetes mellitus tipo 1: actualización. *Rev Chil Pediatr* 2001;72(4):285-291.
29. Notkins A, Lernmark A. Autoimmune type 1 diabetes: resolved and unresolved issues. *J Clin Invest* 2001;108(9):1247-1252.
30. Diez J, Park Y, Zeller M, Brown D, Garza D, Ricordi C, et al. Differential splicing of the IA-2 mRNA in pancreas and lymphoid organs as a permissive genetic mechanism for autoimmunity against the IA-2 type 1 diabetes autoantigen. *Diabetes* 2001; 50(4):895-900.
31. Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group. *N Engl J Med* 2000;342(5):301-307.
32. Lieberman S, Evans A, Han B, Takaki T, Vinnitskaya Y, Caldwell J, et al. Identification of the cell antigen targeted by a prevalent population of pathogenic CD8 T cells in autoimmune diabetes. *Proc Natl Acad Sci* 2003;100(14):8384-8388.
33. Ibarra O, Alpízar S, Martínez M, Jiménez S, Mendoza M, González B, et al. Antecedentes familiares de diabetes en diabéticos tipo 1. *Rev Endocrinol Nut* 2000;8:100-104.
34. Like A, Rossini A. Streptozotocin-induced pancreatic insulinitis: new model of diabetes mellitus. *Science* 1976;193(4251):415-417.
35. Rossini AA, Like AA, Chick WL, Appel MC, Cahill GF Jr. Studies of streptozotocin-induced insulinitis and diabetes. *Proc Natl Acad Sci* 1977;74(6): 2485-2489.
36. Vives P, Gallart T, Algarra L, Gómez B, Fresno M, Garrido F, et al. Inmunología. Disponible en <http://www.sepeap.es/libros/farreras13/SECCION/SEC20.PDF>
37. Grupo de Trabajo de Prediabetes Tipo 1 de la Sociedad Española de Diabetes. Prediabetes y diabetes tipo 1 de reciente diagnóstico. Madrid, España: Mayo; 2006.
38. Aoki K, Taniyama M, Nagayama C, Oikawa Y, Shimada A. T cell immunity to glutamic acid decarboxylase in fulminant type 1 diabetes without significant elevation of serum amylase. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1079:181-185.
39. Rich S, Concannon P, Erlich H, Julier C, Morahan G, Nerup J, et al. The type 1 diabetes genetics consortium. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1079:1-8.