



MEDICINA

TRATAMIENTO DE DM1 DESDE LA PERSPECTIVA INMUNOLÓGICA

Por: Amy Méndez Leyva

Diabetes mellitus tipo 1, ¿Qué es?

Diabetes tipo 1 (DM1) es un trastorno crónico-degenerativo, en el cual, el páncreas es incapaz de producir insulina o produce menos de la necesaria. Surge de una compleja interacción entre factores genéticos, inmunes, ambientales o incluso una combinación de estos.

¿Cuál es la parte inmunológica de la enfermedad?

El desarrollo de la autoinmunidad de los islotes pancreáticos y diabetes tipo 1 se ha relacionado con la infección por enterovirus, pero se ha demostrado que es difícil establecer la relación causal, debido a que la investigación epidemiológica no se ha centrado en los islotes (Knoch, 2014). Sin embargo, estudios recientes han revelado que las células beta de los islotes expresan receptores enterovirales específicos y que pueden mantener una infección enteroviral productiva, como factor potencialmente importante en el desencadenamiento de la autoinmunidad de los islotes y el inicio de la enfermedad clínica (Richardson, 2018).

El inicio de la diabetes tipo 1 ha sido relacionado de manera convincente a la infección por numerosos enterovirus, sobre todo los Cocksackievirus del grupo B (CVB) (Richardson, 2018).

Los enterovirus incluyen:

- Cocksackie virus desde A1 hasta A21, A24 y B1 a B6
- Ecovirus (virus citopáticos entéricos huérfanos humanos) 1 a 7, 9, 11 a 21, 24 a 27 y 29 a 33
- Enterovirus 68 a 71, 73 a 91 y 100 a 101
- Poliovirus tipos 1 a 3

Junto con los rinovirus (resfriado común) y los parechovirus humanos, los enterovirus son picornavirus (pico, virus RNA pequeños).

Otras enfermedades relacionadas:

DM1 no es la única enfermedad que se encuentra relacionada con esta familia de virus, existe por un lado la poliomielitis, causada por polio virus, enfermedad para la cual se ha logrado un esfuerzo en vacunación con enterovirus atenuados y por otro lado la cardiomiopatía viral crónica en la cual la infección recurrente por Cocksackievirus B3 (CVB3) es la causa más importante de miocarditis intratable que a menudo evoluciona a una miocarditis crónica. Por lo tanto, las vacunas mejoradas de

ADN capaces de almacenar células T CD8 son esenciales para una protección inmunológica de larga duración contra la infección por CVB3. (Genoni, 2017; Yin, 2017).

Importancia del enterovirus en el inicio de DM1

La relación entre la infección por enterovirus CVB persistente y la autoinmunidad específica de órgano con enfermedad crónica es aún una hipótesis. Ésta es respaldada por estudios cuyos resultados muestran una respuesta humoral incompleta a los virus Cocksackie B en pacientes que desarrollaron primero anticuerpos de insulina y luego DM1.

Receptor implicado en la expresión del enterovirus

Hay diferentes receptores que pueden ser la vía de expresión de los enterovirus en los islotes, pero uno está recibiendo especial atención, es el Cocksackie and adenovirus receptor (CAR). Esta molécula se utiliza como vía de entrada por muchos de los virus asociados a la autoinmunidad de DM1. Recientemente se demostró que la isoforma CAR, tiene un solo dominio de unión selectivo y altamente expresado dentro de las células beta de los islotes (CAR-SIV).

La localización subcelular de CAR-SIV es en los gránulos secretores de insulina. Esta localización implica que el virus podría entrar selectivamente en la célula beta por un mecanismo de caballo de Troya en el que las proteínas secretoras de los gránulos son secuestradas cuando emergen en la superficie

celular durante la exocitosis. (Richardson, 2018)

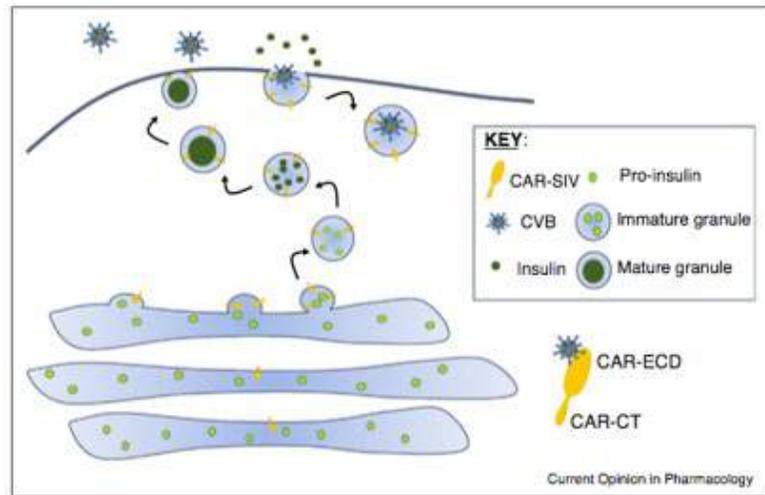
Los resultados sugieren que las células beta humanas expresan receptores de entrada de virus específicos, así como factores clave que ayudan al virus en su ciclo de vida. Esto ayuda a explicar su exquisita sensibilidad a la infección (Yin, 2017).

Estudios han demostrado que la infección de los islotes con CVB 4 Y 5 se previno en presencia de un anticuerpo que bloquea CAR.

También es importante tener en cuenta que las células beta son extremadamente sensibles a los interferones (IFN), las principales citocinas antivirales producidas en respuesta a una infección. Como la viremia debe ocurrir antes de la infección de las células beta, el páncreas estará expuesto a los IFN antes de cualquier encuentro con el virus y esto puede servir para preparar las células beta a resistir la infección. (Richardson, 2018; Yin, 2017)

Pre- tratamiento

El pretratamiento de los islotes con IFN tipo I y III promueve un estado antiviral y reduce significativamente la replicación viral después de la infección in vitro. Sin embargo, los IFN no necesariamente bloquean la entrada de virus, lo que podría generar un escenario en el que el virus ha ingresado a la célula, pero la célula anfitriona ha tenido éxito en regular positivamente una gama de proteínas antivirales que contrarrestarán cualquier intento de ese virus para establecer una infección lítica. (Angelo,

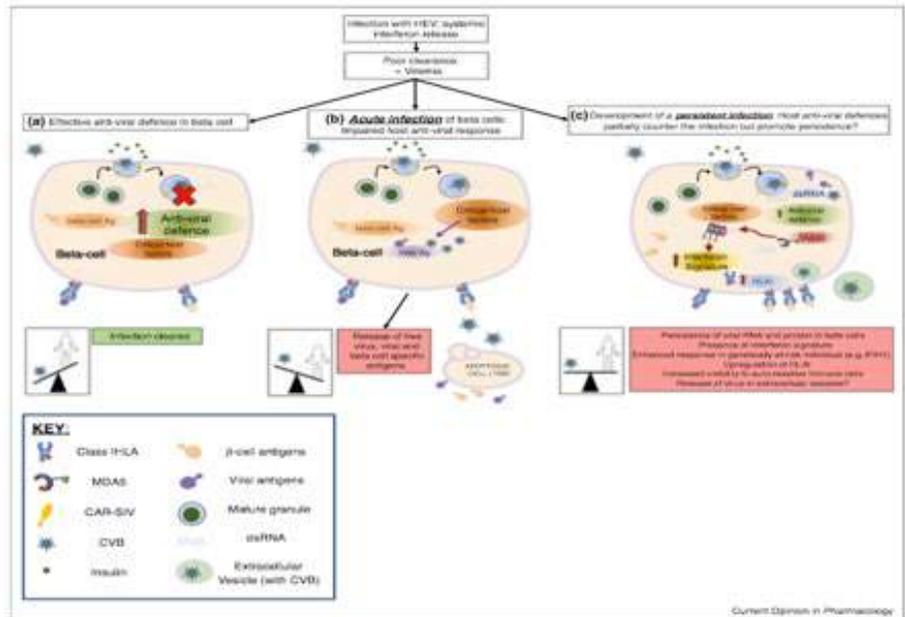


Current Opinion in Pharmacology

2017) Probablemente, luego se produce una batalla entre la célula beta y el virus que culmina en persistencia viral y las células beta de los islotes permanecen viables. En esta hipótesis, los polimorfismos de nucleótido único (SNP) asociados con el riesgo para DM1 se encuentran en genes clave de respuesta antiviral como IFIH1 y TYK2 (Richardson, 2018)

A manera de conclusión, se puntualiza que los Cocksackievirus han sido implicados en la patogénesis de la Diabetes tipo 1 ya que pueden fomentar la insuficiencia de las células beta, pero no se debe olvidar que DM1 es una enfermedad multifactorial y que, si bien esta línea de tratamiento es prometedora, aún se encuentra en investigación.

La creación y aplicación de la vacuna que se habla como el futuro nuevo tratamiento, es fundamental para diseñar un mejor tratamiento en pacientes con DM1, ya que actualmente el tratamiento médico usado no es el ideal, es por ello que es importante el seguimiento de estudios cómo estos.



Referencias:

Angelo, G., Filippo, C., Agostino, R., Francesco, B., Konstantin, C., Giorgio, B., Jorge, S., Alessandro, S., Alberto, P., & Antonio T. (2017). Revealing enterovirus infection in chronic human disorders: An integrated diagnostic approach. Nature Research Journal. Recuperado de <https://www.nature.com/articles/s41598-017-04993-y>

Klaus-Peter, K., Suchita, N., Antje, P., Hendryk, S., Mike, B., Carolin, W., Anke, S., Carla, M., Anne, F., Merja, R. & Solimena, M. (2014). PTBP1 Is Required for glucose-stimulated cap-independent translation of insulin granule proteins and Coxsackieviruses in beta cells. Science Direct. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212877814000908>

Richardson, S. & Morgan, S. (2018). Enteroviral infections in the pathogenesis of type 1 diabetes: New Insights For Therapeutic Intervention. Science Direct Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471489217302205>

Yin, L., Chai, D., Yue, Y., Dong, C. & Xiong, S. (2017). AIM2 Co-immunization with VP1 Is Associated with Increased Memory CD8 T Cells and Mounts Long Lasting Protection against Coxsackievirus B3 Challenge. PubMed Sitio web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28642849>