



Lucía Mosquera Ferreiro⁽¹⁾. Dra. Iria Gómez Touriño⁽²⁾.

⁽¹⁾Investigadora predoctoral en el grupo de Inmunidad y Pequeñas Moléculas del Centro de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas (CIMUS). Universidad de Santiago de Compostela, e Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS).

⁽²⁾Investigadora principal del grupo de Inmunidad y Pequeñas Moléculas del Centro de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas (CIMUS). Universidad de Santiago de Compostela, e Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS). Profesora Contratada Doctora, Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular. Integrannte del grupo de trabajo de Experimentación Básica en Diabetes de la SED.

Autoantígenos en Diabetes Tipo 1: Buscando nuevos sospechosos

ANTÍGENOS: ¿SÓLO MOLÉCULAS EXTRAÑAS?

Hace unos años, la palabra antígeno no formaba parte de nuestro vocabulario habitual. Sin embargo, la pandemia originada en 2020 por el virus SARS-CoV-2 hizo que se convirtiera en un término de uso habitual durante nuestra vida diaria. Las pruebas de antígenos se hicieron imprescindibles, aunque es posible que no todos comprendiéramos el significado de la palabra “antígeno”.

El término antígeno se acuñó por primera vez en 1899 por L. Deutsch, como una contracción de “antisomatógeno” (“que induce la producción de anticuerpos”). Por su parte, el término anticuerpo aparece por primera vez en 1891 en el segundo de los conocidos como “*Estudios experimentales sobre la inmunidad*” de Paul Ehrlich¹.

Un antígeno es cualquier sustancia capaz de ser reconocida por componentes del sistema inmunitario. Tradicionalmente, pensamos en los antígenos como moléculas extrañas a nosotros. Esto es así porque la función principal del sistema inmunitario es precisamente distinguir lo propio de lo extraño, reconociendo los antígenos provenientes de microorganismos, hongos y parásitos, y destruyendo a estos organismos extraños, manteniendo con ello nuestra integridad.

Para que las células inmunitarias, en concreto los linfocitos T y B, puedan llevar a cabo de manera exitosa esta distinción, es necesaria la generación de linfocitos que reconozcan »



» moléculas extrañas. Para ello, durante la evolución de los vertebrados surgieron los mecanismos de recombinación somática y tolerancia central: durante el desarrollo de los linfocitos T y B (en timo y médula ósea, respectivamente) se generan mediante combinaciones aleatorias de segmentos genómicos, receptores de antígeno hipervariables. El problema surge a la hora de seleccionar entre la miríada de receptores generados a aquellos que reconocerían antígenos extraños: ¿cómo escoger qué receptores son los mejores identificando antígenos microbianos si (¡afortunadamente!) ni en timo ni en médula ósea residen todos los microorganismos, hongos y parásitos terrestres? La solución es muy práctica: eliminemos a todas las células cuyos receptores reconozcan antígenos propios (“autoantígenos”) y, por descarte, todos los demás reconocerán antígenos de fuera de mi cuerpo, es decir, extraños. Es lo que se denomina **tolerancia central**, un proceso en el que los linfocitos pasan por etapas de selección positiva y negativa, eliminando a aquellos que reconocen autoantígenos con demasiada afinidad.

MUY INTERESANTE, PERO ¿QUÉ RELACIÓN GUARDAN LOS ANTÍGENOS CON LA DIABETES?

Un **autoantígeno** es una molécula propia, presente de forma normal en el organismo, y que es reconocida por el sistema inmunitario. Idealmente, ese reconocimiento de lo propio sólo debería ocurrir en timo y médula ósea, durante el desarrollo de los linfocitos, y quienes los reconozcan deberían ser eliminados. Pero, como todo en la vida, nada es perfecto. Por razones que no están aún del todo claras, el proceso de tolerancia central permite que algunos linfocitos autorreactivos (que reconocen autoantígenos) sobrevivan. Afortunadamente, disponemos de mecanismos de tolerancia adicionales por todo el organismo, como **linfocitos T reguladores** o la inducción de estados no funcionales en **linfocitos autorreactivos**, que permiten controlar a estos reconocedores de autoantígenos.

El problema surge si falla la tolerancia central o la tolerancia periférica; en ese caso se reconocen autoantígenos como si fueran antígenos extraños, destruyéndose células propias. Esto desencadena las llamadas enfermedades autoinmunitarias, en la que componentes

del sistema inmunitario destruyen de manera específica nuestras propias células. Dependiendo de qué autoantígenos reconozcan los linfocitos autorreactivos, se desarrollarán diferentes enfermedades autoinmunitarias.

La diabetes tipo 1 (DT1) es una enfermedad autoinmunitaria crónica con consecuencias metabólicas, en la que linfocitos autorreactivos reconocen autoantígenos de las células beta como extraños, provocando su muerte. Esto provoca un descenso de la producción de insulina y el desarrollo de hiperglicemia como consecuencia de la destrucción de las células beta². Es la forma de diabetes más común en niños y jóvenes, y cuando un paciente es diagnosticado de DT1, la mayor parte de las células beta ya han sido destruidas. Su prevalencia e incidencia aumentan anualmente³. Esto último sustenta la hipótesis de que la aparición de DT1 está determinada no solo por factores genéticos sino también por la presencia de ciertos factores ambientales. De hecho, la concordancia entre gemelos monogóticos es de aproximadamente el 50%⁴.

La aparición de Diabetes Tipo 1 podría estar determinada no solo por factores genéticos sino también por la presencia de ciertos factores ambientales.

¿Cómo se produce la destrucción de las células beta pancreáticas? El modelo actual indica que antes del desarrollo clínico de la enfermedad ocurren varios eventos a nivel inmunológico, incluyendo procesamiento y presentación del/los autoantígeno(s) por parte de células presentadoras de antígenos, activación de linfocitos, migración de linfocitos autorreactivos activados a los islotes de Langerhans (“insulitis”), y destrucción de las células beta. Este proceso se inicia años antes del diagnóstico clínico, pero pasa inadvertido hasta que el número de células beta está por debajo de un umbral crítico, y se diagnostica la enfermedad³. La clave entonces reside en identificar de manera precoz en qué personas está ocurriendo este ataque autoinmunitario silente, y contra qué autoantígenos tiene lugar esta respuesta.

Los principales **autoantígenos** identificados hasta el momento en la DT1 son la (pre)(pro) insulina, la 65 kDa ácido glutámico descarboxilasa (GAD65), la tirosín fosfatasa 2 (IA-2), y el transportador de zinc 8 (ZNT8), entre otros. Contra estos cuatro autoantígenos »

EN NUESTRO
LABORATORIO
INVESTIGAMOS
SI METABOLITOS
PROPIOS PRODUCIDOS
POR LAS CÉLULAS
BETA EN PACIENTES
CON DIABETES
TIPO 1 SON
RECONOCIDOS
POR CÉLULAS T
INVARIANTES
ASOCIADAS
A MUCOSA
(CÉLULAS MAIT)

LA APARICIÓN DE DIABETES TIPO 1 PODRÍA ESTAR DETERMINADA NO SOLO POR FACTORES GENÉTICOS SINO TAMBIÉN POR LA PRESENCIA DE CIERTOS FACTORES AMBIENTALES



» principales se producen autoanticuerpos durante la respuesta autoinmunitaria⁵; estos autoanticuerpos no son patogénicos en DT1, al contrario de lo que ocurre en otras enfermedades autoinmunitarias como el lupus, constituyendo más bien un indicador de la activación de linfocitos T autorreactivos en la DT1. Estos autoanticuerpos pueden ser detectados y cuantificados en el laboratorio. Así, tienen gran utilidad no sólo para el diagnóstico de DT1 frente a otros tipos de diabetes, sino también para identificar personas en riesgo de padecer la enfermedad, constituyendo **biomarcadores** de la enfermedad.

Así, se han definido tres estados en la DT1: estado 1 preclínico, caracterizado por la presencia de autoanticuerpos y normoglicemia; estado 2, caracterizado por la presencia de autoanticuerpos e hiperglicemia; y estado 3, caracterizado por la presencia de síntomas clínicos (conocida como DT1 sintomática)³. Muchas de las

personas que tienen un único anticuerpo no llegan a desarrollar DT1 clínica. Sin embargo, **la presencia de 2 o más anticuerpos suele ser indicativa de progresión a estado clínico.**

¿SE PUEDE APLICAR LO QUE SE CONOCE DE AUTOANTÍGENOS EN DT1 A LA PRÁCTICA CLÍNICA?

Sí. El desarrollo de una terapia autoantígeno-específica, que consiguiera eliminar de manera selectiva los linfocitos T autorreactivos sería la más segura, al eliminar únicamente a los linfocitos causantes de la enfermedad, y no a todos los linfocitos T en general. Muchos ensayos clínicos, pasados y presentes, se basan, de distintos modos, en administrar autoantígenos para restablecer la tolerancia frente a los mismos.

Muchos ensayos clínicos para el tratamiento de la Diabetes Tipo 1 se basan en

administrar autoantígenos para restablecer la tolerancia frente a los mismos.

Esta aproximación ha mostrado resultados prometedores en ensayos preclínicos y clínicos^{3,6}. Sin embargo, por el momento no ha conseguido llegar a la clínica ninguna terapia antígeno específica. Esto puede deberse a que diferentes subgrupos de pacientes pueden responder de modo diferente ante una misma terapia, por eso es importante realizar una clasificación en base a los autoanticuerpos presentes y a marcadores genéticos específicos. Además, es necesaria una optimización de los protocolos de administración de autoantígenos en cuanto a dosis, frecuencia y vía de administración⁷.

Actualmente, empiezan a surgir resultados positivos de fármacos que eliminan todos los linfocitos T. Sin embargo, idealmente deberíamos tender a desarrollar inmunoterapias antígeno-específicas, bien solas o en combinación con otros agentes inmunoreguladores, para »

MUCHOS ENSAYOS CLÍNICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 1 SE BASAN EN ADMINISTRAR AUTOANTÍGENOS PARA RESTABLECER LA TOLERANCIA FRENTE A LOS MISMOS

» que el tratamiento sea más específico. Por ejemplo, en la actualidad se está empezando un **ensayo clínico en fase II** (NCT05742243) para comprobar la eficacia de la administración de insulina oral junto con **abatacept**, una proteína recombinante formada por el dominio extracelular de CTLA4 humano y un fragmento del dominio Fc de la inmunoglobulina G1 humana. En este contexto, la insulina oral actuaría como terapia antígeno específica y el abatacept contribuiría inhibiendo la respuesta inmunitaria.

NUEVOS AUTOANTÍGENOS: QUIZÁS NO TODOS SEAN PROTEÍNAS...

Uno de los dogmas de la inmunología es que los antígenos reconocidos por los linfocitos T son péptidos derivados de proteínas extrañas o propias. Sin embargo, hay excepciones importantes. Por ejemplo, los **linfocitos NKT** reconocen lípidos, y los linfocitos $\gamma\delta$ reconocen principalmente lípidos y fosfoantígenos. Más recientemente se han identificado las **células T invariantes asociadas a mucosa (células MAIT)**, las cuales reconocen metabolitos bacterianos de bajo peso molecular, como por ejemplo los deri-

vados del metabolismo bacteriano de la vitamina B⁸.

Son un tipo celular frecuente (un 5% de los linfocitos T en sangre, y un 35% en hígado), y su activación desencadena la secreción de citocinas proinflamatorias, la función efectora citotóxica, la migración y la expansión proliferativa, induciendo la muerte de las células diana⁹. También pueden reconocer células que presentan metabolitos propios, aunque la identidad de estos metabolitos aún no se ha dilucidado. De hecho, estas células están implicadas en enfermedades autoinmunitarias; en el caso de la DT1, se observaron alteraciones en las frecuencias de las células MAIT, junto con un mayor fenotipo citotóxico, siendo capaces de destruir células beta¹⁰. Sin embargo, ninguno de los estudios realizados identificó los autoantígenos que estas células estaban reconociendo.

En nuestro laboratorio investigamos si metabolitos propios producidos por las células beta en pacientes con DT1 son reconocidos por las células MAIT, y si esta activación podría estar iniciando y/o manteniendo la autorreactividad y el daño a

las células beta. Para ello, identificaremos autoantígenos activadores de células MAIT y luego analizaremos las características de estas células MAIT autorreactivas en muestras de pacientes con DT1, familiares no afectados y donantes sanos. Por último, examinaremos sus frecuencias y características fenotípicas. Gracias al apoyo de la **Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF)**, financiadora de este proyecto, arrojarémos luz, por primera vez, sobre los autoantígenos reconocidos por las células MAIT en la DT1, así como el papel de los metabolitos propios en el inicio y/o mantenimiento de la autorreactividad en esta enfermedad, abriendo la puerta al desarrollo de nuevas inmunoterapias antígeno específicas.

En conclusión, el avance en las técnicas inmunológicas y en el conocimiento del sistema inmunitario abre las puertas a la identificación de nuevos antígenos relevantes en la DT1. De este modo, se amplía nuestro abanico de posibles dianas terapéuticas para el tratamiento de esta y otras enfermedades autoinmunitarias. **D**

X: @IriaTourino

LinkedIn: <https://es.linkedin.com/in/iriagomeztourino>

<https://cim.usc.gal/es/grupo/immunity-and-small-molecules>

BIBLIOGRAFÍA

- Lindenmann J. Origin of the terms 'antibody' and 'antigen'. *Scand J Immunol.* 1984;19(4):281-285. Accessed Apr 4, 2024. doi: 10.1111/j.1365-3083.1984.tb00931.x.
- Norris JM, Johnson RK, Stene LC. Type 1 diabetes-early life origins and changing epidemiology. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(3):226-238. Accessed Apr 4, 2024. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30412-7.
- Katsarou A, Gudbjörnsdóttir S, Rawshani A, et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17016. doi: 10.1038/nrdp.2017.16.
- Paschou SA, Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocr Connect.* 2017;7(1):R38-R46. doi: 10.1530/EC-17-0347.
- Purcell AW, Sechi S, DiLorenzo TP. The evolving landscape of autoantigen discovery and characterization in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2019;68(5):879-886. doi: 10.2337/dbi18-0066.
- Zhang X, Dong Y, Liu D, Yang L, Xu J, Wang Q. Antigen-specific immunotherapies in type 1 diabetes. *J Trace Elem Med Biol.* 2022;73:127040. doi: 10.1016/j.jtemb.2022.127040.
- Han S, Donelan W, Wang H, Reeves W, Yang L. Novel autoantigens in type 1 diabetes. *Am J Transl Res.* 2013;5(4):379-392.
- Corbett AJ, Eckle S, Birkinshaw RW, et al. T-cell activation by transitory neo-antigens derived from distinct microbial pathways. *Nature.* 2014;509(7500):361-365. doi: 10.1038/nature13160.
- Godfrey DI, Koay H, McCluskey J, Gherardin NA. The biology and functional importance of MAIT cells. *Nat Immunol.* 2019;20(9):1110-1128. doi: 10.1038/s41590-019-0444-8.
- Rouxel O, Da Silva J, Beauvain L, et al. Cytotoxic and regulatory roles of mucosal-associated invariant T cells in type 1 diabetes. *Nat Immunol.* 2017;18(12):1321-1331. doi: 10.1038/ni.3854.