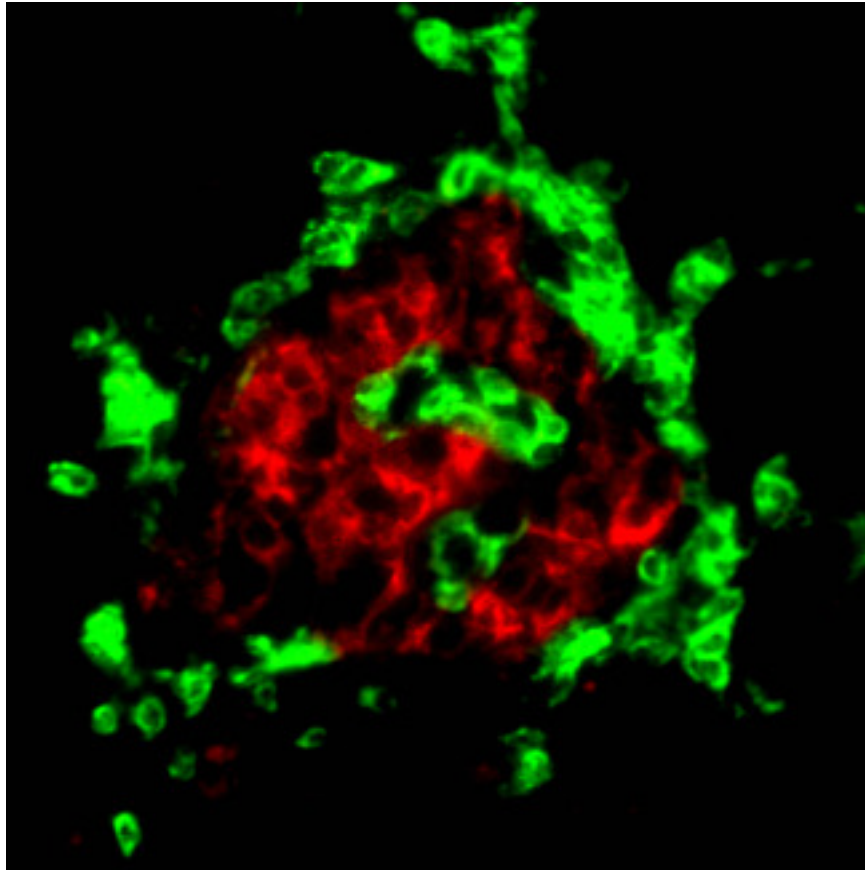


Trobades noves alteracions immunològiques a l'òrgan diana de la diabetis tipus 1

05/2010 - Medicina i Salut.

La diabetis tipus 1 (T1D) és una malaltia metabòlica que s'inicia generalment a la infantesa o adolescència. La DT1 s'esdevé després d'un procés autoimmunitari de destrucció de les cèl·lules beta productores d'insulina dels illots pancreàtics. En aquesta etapa hi ha fenòmens immunològics asimptomàtics com la insulinitis, l'alteració dels patrons d'expressió de molècules de l'illot i els autoanticossos en el sèrum. L'estudi d'aquests processos ha estat dificultat per la manca d'accés al teixit pancreàtic i per tant, les característiques de l'autoimmunitat a la T1D es basen en un nombre limitat d'observacions. En aquesta tesi doctoral s'han identificat noves alteracions immunològiques a l'òrgan diana de la T1D, mitjançant diferents aproximacions experimentals.



Illot de Langerhans d'un pacient amb diabetis tipus 1. Tinció d'una secció de teixit pancreàtic mitjançant doble immunofluorescència, mostrant les cèl·lules productores d'insulina en vermell i els limfòcits T autoreactius en verd.

Recentment les eines d'anàlisi d'expressió gènica han passat per una important revolució amb l'aparició dels microarrays. Aquesta tècnica permet analitzar en un sol experiment l'estatus d'expressió de milers de gens en una mostra. Això permet que l'estudi de la relació gen-malaltia es basi en el comportament simultani de tots els gens, que es coneix com a transcriptoma. Hem reportat l'anàlisi del transcriptoma de quatre pàncrees de pacients amb T1D en diferents fases de la malaltia (inici clínic, 9 mesos, 8 i 10 anys d'evolució posterior al diagnòstic) així com dels illots purificats de dos d'aquests pacients, en comparació amb teixits de donants d'òrgans sans. En general, l'anàlisi del perfil d'expressió gènica de la resposta immunitària/inflamació confirma les observacions prèvies en la immunopatogènia de la diabetis i mostra similituds amb altres malalties autoimmunitàries.

Les dades demostren que la destrucció de les cèl·lules beta es manté al llarg dels anys, juntament amb processos immunoreguladors i de regeneració de les cèl·lules atacades. Aquests processos, juntament amb l'augment de la immunitat innata, complement, quimiocines, immunoglobulines i gens de regeneració, es mantenen o fins i tot augmenten en el pàncrees dels pacients de llarga evolució. Els canvis detectats en els illots se centren en la disminució de l'expressió de gens endocrins i de sistema nerviós, alguns dels quals són autoantígens a la T1D. En canvi, els illots mostren poques alteracions als gens de resposta immunitària, destacant la hiperexpressió de quimiocines proinflamatòries.

El microquimerisme matern és la presència d'una petita quantitat de cèl·lules d'origen matern en un organisme, capaces de travessar la barrera fetoplacentària durant l'embaràs i d'implantar-se als teixits de l'hoste. Una part de la caracterització del pàncrees en la T1D s'ha centrat en el microquimerisme matern, com a fenomen prèviament associat a l'autoimmunitat. En el nostre estudi s'han detectat cèl·lules beta d'origen matern en pàncrees. A més, la freqüència de cèl·lules pancreàtiques d'origen matern mostra un increment en els casos de pacients amb T1D. Aquestes cèl·lules podrien ser potencials dianes de l'autoimmunitat o bé estar implicades en processos de regeneració i reparació tissular.

Una alternativa a la manca d'accés al teixit diana en la T1D són els models experimentals de la malaltia. La soca de ratolins NOD (no obès diabètic) és un model espontani de diabetis autoimmunitària, àmpliament estudiat donades les seves similituds amb la T1D humana. En el nostre treball s'han detectat alteracions en l'expressió gènica i proteica del pàncrees en un model de T1D agressiva derivat de la soca NOD. Aquest model, prèviament generat i caracteritzat pel nostre grup, desenvolupa una diabetis accelerada, a una edat equivalent a l'edat d'inici en pacients. L'acceleració es deu a una inflamació local derivada de l'expressió transgènica d'IFN β -citocina antiviral i proinflamatòria- a les cèl·lules beta. En aquest microambient inflamatori, s'observa un augment d'expressió de citocines i quimiocines en pàncrees, contribuïnt a una T1D prematura amb un alt component de la immunitat innata. Però paral·lelament, l'IFN β induïx l'expressió de gens de la família REG -factors de regeneració de cèl·lules beta i autoantígens- a les cèl·lules beta d'aquest model, en concordança amb una hiperplàsia insular i amb l'acceleració de la T1D.

Les alteracions immunològiques identificades demostren que l'autoimmunitat a l'òrgan diana de la T1D és un procés extraordinàriament més complex del que s'havia descrit fins ara. Les nostres dades indiquen que la l'autoimmunitat contra les cèl·lules beta és un procés crònic en el que hi intervenen factors inflamatoris i de la immunitat innata, i que progressa malgrat els intents de regulació i regeneració als illots pancreàtics.

Raquel Planas Bas

Departament de Biologia Cel·lular, de Fisiologia i d'Immunologia

Hospital Germans Trias i Pujol

"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.