

Genética de la Diabetes mellitus tipo 1

Francisca Salas P.^{1,a}, José Luis Santos M.^{2,b} y Francisco Pérez B.^{1,b}

Genetic of type 1 Diabetes mellitus

Type 1 diabetes (T1D) results from autoimmune-mediated destruction of the pancreatic β cells, a process that is conditioned by multiple genes and environmental factors. The process that destroys the pancreatic β cells in T1D is mediated by T cells and leads to a complex phenotype influenced by multiple factors. It has been more than 30 years since the publication of the first evidence suggesting the involvement of a specific chromosomal region, HLA, in modulating the risk for T1D. HLA locus has been known for decades to contribute strongly with the attributable to genetic risk. In addition to HLA, many proposed candidate loci have been described that are associated with risk of developing the disease, including the insulin gene (INS), PTPN22, CTLA-4, PD-1, IL2-RA and IFIH1 which together do not contribute more than 15% of the risk. This review compiled the data on T1D genes and discusses the major genetic impact of these genetic aspects in T1D etiology.

Key words: Type 1 diabetes, genetic markers, HLA, CTLA-4, PTPN22, INS, IL2-RA, IFIH1.

¹Laboratorio de Genómica Nutricional. Departamento de Nutrición. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

²Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

^aBioquímico.

^bDoctor en Ciencias Biológicas.

Proyecto Fondecyt 1100075 (2010-2013).

Correspondencia a:

Dr. Francisco Pérez Bravo

Laboratorio de Genómica Nutricional

Departamento de Nutrición

Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Independencia 1027 (3° piso). Santiago, Chile

Teléfono: 56-2-978 62 42

E-mail: fperez@med.uchile.cl

Recibido: 04 de septiembre de 2012

Aceptado: 16 de noviembre de 2012

Introducción

La genética humana ha contribuido de forma relevante en el entendimiento de las diferentes etiologías de la diabetes mellitus. El reconocimiento de la asociación entre marcadores genéticos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) y la diabetes tipo 1 (DM1), sin que existiera relación con la diabetes tipo 2, sugirió que ambas entidades tenían un origen patogénico diferente¹. Adicionalmente, la mayoría de los diabéticos tipo 1 (dependientes de insulina y diagnosticados clásicamente en la infancia), presentaban autoanticuerpos frente a proteínas de las células beta del páncreas², lo que indica un origen autoinmune en la llamada diabetes tipo 1A³. En la etiopatogenia de la DM1 se distinguen diversos factores (genéticos y ambientales) que se ven reflejados en la respuesta autoinmune que se observa en la mayoría de los casos con DM1 (Figura 1). La enfermedad cursa en forma silenciosa y la aparición de autoanticuerpos dirigidos contra epítopes específicos del islote β pancreático se manifiesta cuando la enfermedad ya está instaurada y cuando la masa de células β ha disminuído notoriamente. En el curso natural de la DM1, los factores genéticos de predisposición se reconocen como el evento primario, seguido del factor gatillador del proceso inmunológico que se hace evidente con la presentación de marcadores de autoinmunidad (Figura 2).

Genes HLA y diabetes tipo 1

Aunque la diabetes tipo 1 es una enfermedad poligénica, los genes de la región HLA, y en especial los genes HLA clase de clase II (DQA1, DQB1 y DRB1) son los principales factores de susceptibilidad genética frente a la enfermedad. La región HLA se ubica en el brazo corto del cromosoma 6, en una región que abarca cerca de 4.000 Kbp y que contiene más de 200 genes, de los que el 40% se estima que están relacionados con la función inmune⁴⁻⁵.

La región HLA presenta una fuerte tendencia a mantener haplotipos compuestos de marcadores genéticos que muestran un alto desequilibrio de ligamiento, o lo que es lo mismo: los marcadores HLA se presentan en combinaciones de alelos que forman bloques conservados a nivel poblacional. Los haplotipos que confieren mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 1A (autoinmune) son DQA1*0501-DQB1*0201 (DQ2), que es heredado en muchas ocasiones conjuntamente con el alelo DRB1*0301 (DR3) y el haplotipo DQA1*0301-DQB1*0302 (DQ8), que es usualmente heredado junto con el alelo DRB1*0401 (DR4)⁴. Los portadores de estos haplotipos son denominados heterocigotos DQ2/DQ8 o DR3/DR4. La asociación entre serotipos HLA y la DM1 se conoce desde los años 70¹, siendo esta región genómica responsable de alrededor del 50% de la agrupación familiar de esta enfermedad⁶. Dentro de este grupo de

Artículo de Revisión

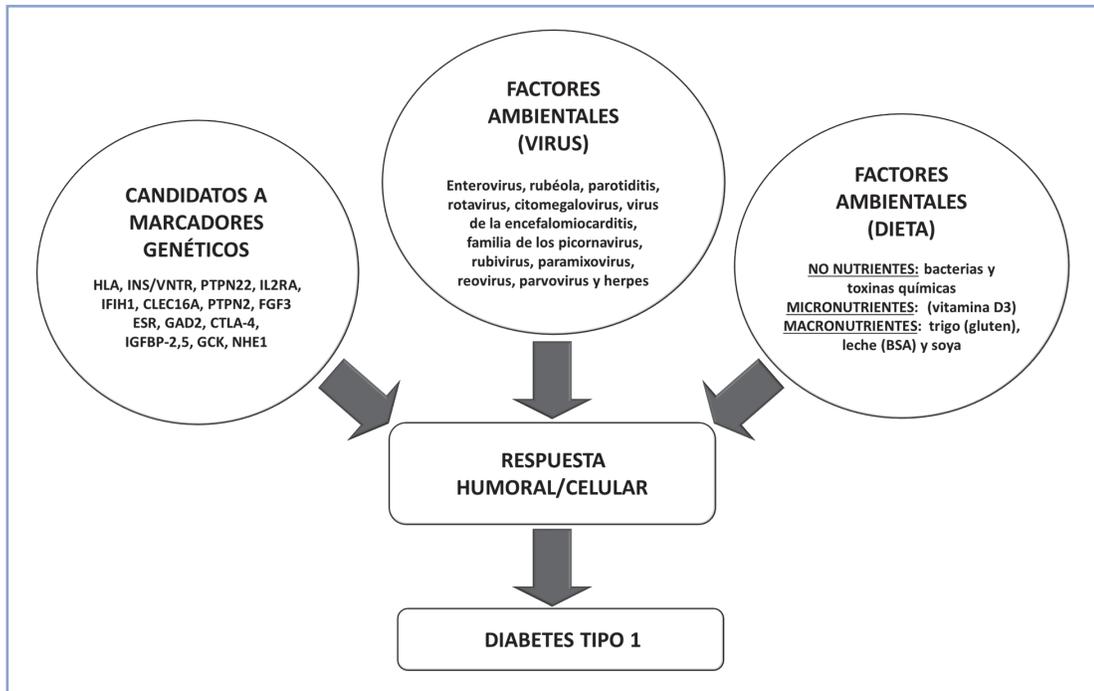


Figura 1. Interacción entre factores genéticos y ambientales sobre respuesta inmunológica en la diabetes tipo 1.

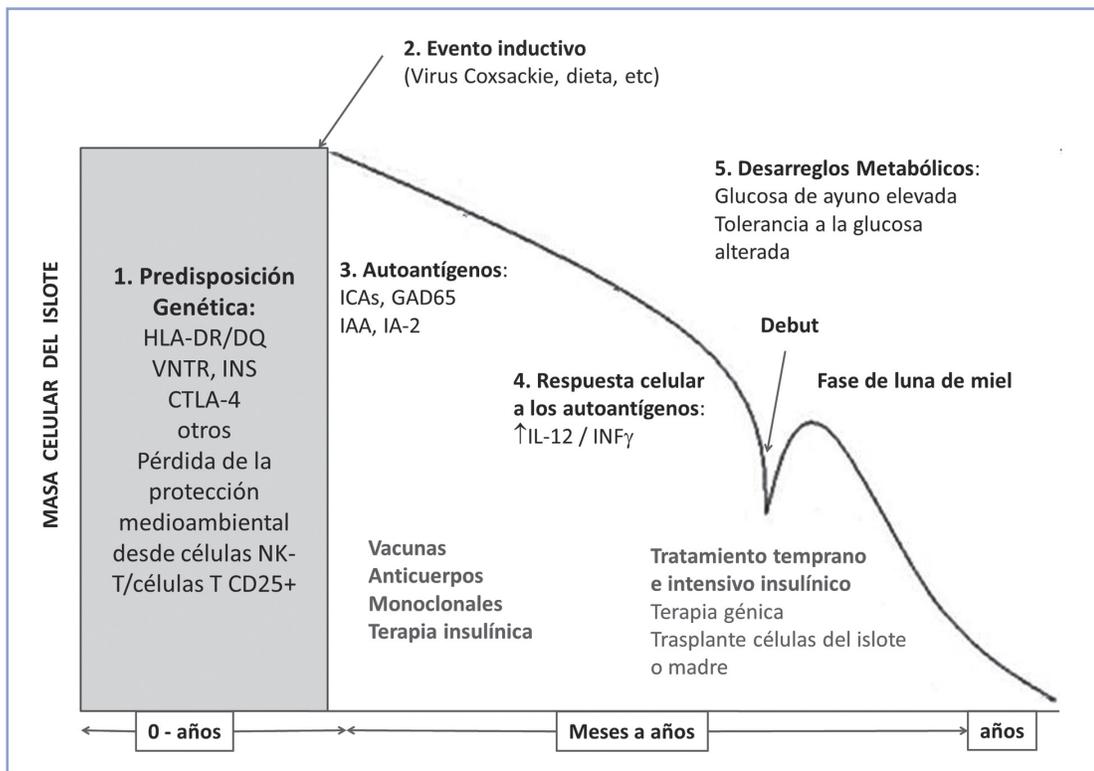


Figura 2. Curso natural de la diabetes tipo 1, etapas y declinación funcional de la célula beta pancreática.

Artículo de Revisión

genes, se ha comprobado que el gen DQB1 es el que tiene un mayor poder predictivo frente a la enfermedad en poblaciones de origen europeo, mediado por los alelos de susceptibilidad DQB1*0201 y DQB1*03027-8. Específicamente, el odds ratio que relaciona al genotipo DQB1*0201/302 con DM1 en Chile toma un valor de 26⁹. A pesar de su fuerte asociación con DM1 y debido a su relativa alta frecuencia en la población general, la probabilidad de desarrollar la enfermedad condicionado a ser portador de este genotipo (valor predictivo positivo) escasamente llega al valor de 0,13% en la población chilena⁹, y no llega más allá del 8% en poblaciones con alta frecuencia de la enfermedad como Finlandia¹⁰. Por otro lado, también se han descrito haplotipos de protección como DQA1*0102-DQB1*0602-DRB1*1501. La protección de este haplotipo parece ser otorgada específicamente por el alelo DQB1*0602, que se encuentra en una frecuencia aproximada de 20% en poblaciones europeas, pero que sólo tiene una frecuencia inferior al 1% en pacientes con DM1. Otros alelos HLA clase I también han sido relacionados con la DM1 independientemente del efecto de alelos de HLA clase II, tales como HLA-B*3906 o HLA-A*2402 (susceptibilidad) y HLA-B*5701 o HLA-A*1101 (protección)¹¹.

Marcadores de autoinmunidad y predicción de riesgo genético en la DM1

La mayoría de los pacientes con DM1 muestran signos de autoinmunidad con la presencia detectable de autoanticuerpos anti-islole (ICA), autoanticuerpos frente a insulina (IAA), descarboxilasa de ácido glutámico (GAD65), antígeno 2 de insulinoma (IA-2) y transportador de zinc ZnT8¹². En la diabetes que presenta un claro componente autoinmune, llamada también diabetes tipo 1A, se ha descrito un riesgo de 85% de desarrollar autoinmunidad antes de los 15 años, en hermanos haploidénticos de casos índice afectados y portadores del genotipo DR3/DR4-DQ8¹³. En la llamada "diabetes latente autoinmune del adulto" (LADA), se han descrito pacientes diagnosticados inicialmente con diabetes tipo 2 y que presentan características de autoinmunidad¹⁴. En estos pacientes se ha descrito que el efecto protector del alelo DQB1*0602 podría no ser efectivo¹⁵.

Agregación familiar de la DM1

La Tabla 1 (modificada de referencia 16) muestra un resumen de los trabajos que han estimado el riesgo de DM1 en familiares de casos índice afectados con esta enfermedad. En la columna de la izquierda se señala el tipo de relación familiar con el caso índice, y en la columna de la derecha se muestra el riesgo aproximado de enfermar en un período de 20 años desde el nacimiento. El examen de la Tabla 1 revela conclusiones interesantes sobre la contribución genético-ambiental de la DM1: en primer lugar, el riesgo

de enfermar en hermanos de pacientes afectados es de 6% mientras que la probabilidad de desarrollar DM1 en un país de tasa de incidencia intermedia es solamente de 0,4%. En segundo lugar, el riesgo de recurrencia en gemelos idénticos es notablemente menor al 100%, por lo que necesariamente debe existir alguna causalidad de tipo ambiental. El riesgo de recurrencia en hermanos gemelos idénticos es aproximadamente de 45%, mientras que el riesgo de recurrencia de la DM1 en gemelos dizigóticos (no idénticos) es sólo del 10%. Esta diferencia (45% vs 10%) apoya fuertemente la existencia de un componente genético involucrado en la etiología de la DM1. La importancia de los genes HLA en la agregación familiar de la DM1 queda patente al observar el gradiente de riesgo que se observa al comparar el riesgo de recurrencia de la enfermedad en hermanos de casos índice que son HLA-idénticos (15%), haploidénticos (es decir, que comparten un haplotipo HLA de los dos posibles; 5%), y hermanos HLA-discordantes (1%). A pesar del fuerte componente genético de la DM1, hay que resaltar que el 90% de los casos nuevos diagnosticados son esporádicos y sin evidencia de existencia de un componente familiar².

Estudios epidemiológicos poblacionales y marcadores genéticos HLA

La tasa de incidencia de DM1 varía enormemente en diferentes países y grupos étnicos¹⁷. Los estudios de migraciones poblacionales han aportado evidencias que apoyan la existencia de un componente genético relevante en la DM1. Muntoni et al¹⁸, observaron que las personas provenientes de la isla italiana de Cerdeña (población genéticamente conservada que muestra una elevada tasa de incidencia de la enfermedad) y que migraban a la Italia continental (de baja tasa de incidencia), conservaban las tasas de incidencia de su lugar de origen, lo que indicaría el importante efecto de la genética sobre el riesgo de desarrollar DM1. Otro estudio sobre la incidencia de DM1 en poblaciones residentes en Alemania y procedentes de continental y Cerdeña llegó a la misma conclusión¹⁹. De forma llamativa, existe una correlación estre-

Tabla 1. Riesgo de recurrencia en familiares la diabetes mellitus tipo 1

Tipo de relación familiar con el caso índice	Riesgo de enfermar en 20 años
Sin relación familiar	~0,4%
Hermano del caso índice	~6%
Gemelo monozigótico (idéntico)	~45%
Gemelo dizigótico	~10%
Hermano HLA-idéntico	~15%
Hermano HLA-haploidéntico	~5%
Hermano HLA-discordante	~1%

Artículo de Revisión

cha entre la prevalencia de marcadores genéticos HLA de riesgo con la tasa de incidencia de la enfermedad en países europeos²⁰. Sin embargo, también es necesario recalcar que el crecimiento sostenido en los últimos años en la tasa de incidencia de DM1²¹, la existencia de aparentes “epidemias” de la enfermedad²², la observación de un patrón de estacionalidad²³ y las evidencias que apoyan una agrupación espacio-temporal de la enfermedad²⁴⁻²⁵, indican la importancia del ambiente en la etiología de la enfermedad. Entre otros factores, las infecciones virales, el tipo de alimentación temprana, el elevado peso al nacer y el crecimiento acelerado en la infancia han sido relacionados con el desarrollo de la DM1¹⁷. De forma interesante, se ha propuesto que el incremento de la incidencia de la enfermedad se ha producido a partir de un aumento de los casos de DM1 que no presentan alelos HLA de susceptibilidad²⁶.

Barridos de genoma completo en la DM1

La DM1 es una de las primeras enfermedades multifactoriales que fue evaluada en estudios familiares con marcadores genéticos que presentaban una cobertura del genoma completo, tanto en estudios de ligamiento basados en familias²⁷, como en estudios de asociación de genoma completo en sujetos sin relación familiar²⁸. Los primeros estudios de este tipo se basaban en marcadores genéticos de tipo microsatélite en familias con pares de hermanos afectados, en los que se encontraron hasta 15 regiones cromosómicas mostraron evidencias de ligamiento con la enfermedad llamadas IDDM1-IDDM15²⁹, aunque varias de ellas no fueron replicadas posteriormente³⁰. Los estudios de ligamiento confirmaron de forma nítida la región HLA (6p21) como fuertemente relacionada con la DM1, así como la participación del locus del gen de la insulina (IDDM2; cromosoma 11p15). La variación genética de INS estaría relacionada con la DM1 a través de un polimorfismo de tipo minisatélite consistente en un número variable de repeticiones en tandem que flanquean al gen de la insulina, y que se asocian a diferentes niveles de expresión génica³¹. Posteriormente, los estudios de asociación de genoma completo basados en cientos de miles de marcadores de sustituciones simples (SNPs) han identificado hasta 50 loci genéticos asociados con la DM1 aparte de la región HLA⁵; ver lista completa en la página web de “Type 1 Diabetes Genetics Consortium” <http://www.t1dgc.org>). Aparte de la región HLA (odds ratio alélico ~7) e INS (odds ratio alélico ~2,5), los genes no-HLA más fuertemente asociados a diabetes tipo 1 son PTPN22 (odds ratio alélico ~ 2,0), IL2RA (odds ratio alélico ~1,6), CTLA4, PTPN22, IL2RA, PTPN2, SH2B3 y ERBB3 (todos con odds ratios alélicos menores a 1,5). El descubrimiento de numerosos genes asociados a la DM1 en estudios de asociación de genoma completo ha incrementado el conocimiento sobre las posibles causas de la enfermedad, aunque ha significado solamente un modesto aporte en relación a la predicción a la enfermedad en comparación al aporte exclusivo de HLA³².

Marcadores no HLA en la DM1

CTLA-4 (Locus IDDM12)

El gen *CTLA-4* (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) es un buen candidato para DM1 dado que es un regulador negativo de la activación de células T³³. Este gen se encuentra en el cromosoma 2q33 y su asociación con DM1 ha sido analizada por varios grupos de investigación, por lo que se considera a *CTLA-4* como uno de los loci de susceptibilidad a DM1 confirmados. Se sabe que esta región de 300 kb contiene por lo menos tres genes: CD28, *CTLA-4*, y el gen de la molécula co-estimuladora inducible (ICOS), todos ellos juegan un papel importante en la función y regulación inmune y podrían ser responsables de la asociación genética ligada a desregulación del sistema inmune³⁴. En humanos, se han identificado varios polimorfismos del gen *CTLA-4*, los que incluyen polimorfismos en la región flanqueadora del extremo 5' y también en la región promotora. Dentro de los más estudiados están: la sustitución de bases A49G que se traduce en una sustitución aminoacídica de treonina a alanina en el péptido señal; una repetición (AT)ⁿ en el 3' UTR; y el polimorfismo CT60 situado fuera del sitio de poliadenilación de *CTLA-4*. Este gen se ha asociado con DM1 en varios países como España, Italia, Alemania y Bélgica³⁵. Sin embargo, otras publicaciones en población japonesa, del Reino Unido y de USA no muestran asociación³⁶. Dentro de una amplia gama de SNPs, uno de los mejor documentados es la variante +49A/G, que crea una sustitución Thr17Ala que genera cambios en el péptido señal de la molécula. Se ha demostrado que la presencia de esta variante genética en *CTLA-4* produce una glicosilación incompleta (Ala17), dando lugar a un transporte anómalo a nivel del retículo endoplásmico, lo que afecta el control de CTLA-4 (Ala17) y genera una expresión menor a nivel de superficie, lo que podría explicar en parte, la baja función inhibitoria de CTLA-4 en individuos portadores de este polimorfismo (34).

INS (Locus IDDM2)

El gen de insulina (*INS*) fue el segundo de los genes candidatos propuestos para DM1, en parte por la presencia de auto-anticuerpos específicos contra insulina en muestras de suero de pacientes con DM1³⁷. La región que rodea al gen *INS* en el cromosoma 11p15 ha sido consistentemente vinculada con DM1 desde hace más de dos décadas³⁸. Posee una región repetida en tandem de número variable en el promotor del gen *INS*, la cual es importante para su regulación. Los alelos en esta región se dividen en tres clases y se distinguen por el número de repeticiones de pares de bases de ADN. Los alelos de clase I tienen un promedio de 570 pares de bases, los alelos de clase II 1.200 pares de bases y de la clase III tienen alelos de 2.200 pares de bases. Se encontró una fuerte asociación, entre varios grupos independientes, que muestran que los alelos clase I de *INS* se asocian con un mayor riesgo de padecer DM1, mientras que los alelos de clase III están relacionados con su protección (39-40). El riesgo relativo para individuos homocigotos para el alelo corto del *INS VNTR* se ha estimado en 2,68 y el cociente de riesgo para los

Artículo de Revisión

hermanos es de 1,29. Por lo tanto, los métodos de vinculación que dependen de la distribución de alelos entre hermanos afectados tendrían un poder limitado para detectar un locus como el *INS*. En estudios de expresión génica de *INS*, se ha demostrado que los alelos de clase I se asocian con una mayor expresión de *INS* en el páncreas, en comparación con los alelos de clase III, pero en el timo sucede lo contrario, en donde los alelos de clase I se expresan en niveles 2-3 veces menor. Esto condujo a la hipótesis de que la protección observada en los alelos *INS-VNTR* de clase III es conferida por los niveles elevados de insulina en el timo, lo que puede mejorar la selección negativa de los linfocitos T auto-reactivos para insulina⁴¹. Es probable que esto modifique la selección de las células T en el timo y, por lo tanto, pueda influir en la tolerancia a insulina. La hipótesis de que el VNTR modula el riesgo a padecer DM1 afectando la inducción de tolerancia a la insulina en el timo es particularmente atractiva a la luz de los recientes hallazgos en que la tolerancia a la insulina puede ser un paso clave en el desarrollo de DM1⁴².

Tirosina fosfatasa linfoide (*PTPN22*)

El gen, *PTPN22*, se ubica en el cromosoma 1p13 y codifica para la proteína tirosina fosfatasa linfoide también conocida como "Lyp"⁴³. La proteína Lyp inhibe la transducción de señales del receptor de células T (TCR) por desfosforilación de tres quinasas importantes para la señalización de TCR. Lyp es una proteína intracelular que interactúa con Csk quinasa y este complejo proteico inhibe la señalización del TCR, lo que reduce la activación de células T. Existe una variante C1858T (Arg620Trp) en *PTPN22*, conocido supresor de la activación de células T. Datos funcionales indican que esta variante de Lyp es incapaz de unirse al regulador negativo quinasa Csk, el cual en última instancia conduce la respuesta hiper-reactiva de la célula T. La variante C1858T ha demostrado estar asociada a distintas patologías de carácter autoinmune tales como: DM1, artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico y enfermedad de Graves⁴⁴. Sin embargo, no se ha encontrado asociación con otras enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple⁴⁵. La interacción que se produce en la región de Lyp que contiene el polimorfismo genético Arg620Trp interactúa fuertemente con Csk menos que el alelo 620R. Esto prevé como resultado una más eficiente supresión de la señalización del TCR. Se postula que esta ganancia de función puede predisponer a la DM1 a través de un aumento de la supervivencia de las células T auto-reactivas durante la selección en el timo⁴⁶.

Helicasa inducida por interferón (*IFIH1*)

El gen del dominio C helicasa inducido por interferón (*IFIH1*) conocido también como Melanoma asociado a la diferenciación 5 (MDA-5) está localizado en el cromosoma 2q24.3⁴⁷. Un estudio de asociación a gran escala de SNPs candidatos (no sinónimas, por ejemplo, el cambio de un aminoácido) identificó el gen *IFIH1* como un nuevo locus para DM1. En el año 2006, se identificó al gen *IFIH1* como el sexto gen asociado fuertemente con DM1⁴⁸. El gen *IFIH1* se

cree que desempeña un rol en la protección del hospedero de infecciones virales al ser capaz de responder (sensar) ácidos nucleicos virales en el citoplasma y de esa manera gatillar tanto una respuesta antiviral, como una respuesta apoptótica⁴⁹. Se cree que *IFIH1* contribuye con la respuesta inmune innata mediante la liberación de interferón- γ y la inducción de la apoptosis de las células infectadas por virus. Su amplia expresión en tejidos linfoides, monocitos y células dendríticas sugiere un posible papel general en enfermedades autoinmunes como: esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad de Graves y la enfermedad de Addison. Varios estudios han reportado asociaciones entre infecciones virales y la susceptibilidad a DM1, lo cual refuerza la idea de que el gen *IFIH1* sea un buen candidato funcional para DM1⁵⁰⁻⁵¹.

Receptor α de interleuquina-2 (*IL2RA*)

En el año 2005, se informó la región del receptor alfa de interleuquina 2 (*IL2RA*) en el cromosoma 10p15.1 como un marcador potencial asociado con DM1⁵². El descubrimiento del locus *IL2RA/CD5* es un ejemplo de la aplicación de "la estrategia de genes ortólogos" para DM1; es decir, aquellos genes descritos en el modelo animal que pueden ser candidatos primarios para la investigación en humanos⁵³. El gen *IL2RA* está compuesto de ocho exones y codifica para la cadena α del complejo del receptor de IL-2 (conocido también como CD25). *IL2RA* es fundamental en la regulación inmune como un modulador importante de la inmunidad. Este fenómeno ha sido observado en pacientes con otras enfermedades autoinmunes (lupus), hace plausible la hipótesis de que la variante susceptible de CD25 afecte esta población de células T. La clarificación fina de este íntimo mecanismo involucrado para esta variante y la comprensión de cada punto de control para este receptor podría permitir el diseño racional de futuros ensayos de intervención sobre esta citoquina⁵⁴.

Mediante la utilización de SNP tag, se obtuvo fuerte evidencia de que la región que contiene el gen *IL2RA* podría ser uno de los locus de susceptibilidad para DM1. Esta variante génica puede estar relacionada con DM1 al ser responsable de la unión de IL-2, un regulador clave en la proliferación de las células T regulatorias. La estimulación del receptor de IL-2 es parte esencial de ambas respuestas autoinmunes mediante células T efectoras y su control por células T regulatorias⁵⁵. Los SNPs con la asociación más débil con DM1 fueron aquellos involucrados con el aumento de la expresión de *IL2RA* soluble. Los alelos susceptibles están asociados con una disminución en la concentración de *IL2RA*, sugiriendo un posible mecanismo biológico para la autoinmunidad a través de una menor unión de IL-2. La evidencia de células T CD4⁺CD25⁺ con menores funciones supresoras *in vitro* en pacientes con DM1, ha sido relacionada a la presencia de ciertos polimorfismos funcionales en *IL2RA*⁵⁶.

Epigenética en la DM1

La base genética de la DM1 y los modelos de susceptibilidad genética utilizados (humanos y murinos) han involu-

Artículo de Revisión

crado un número diverso de genes que confieren efectos variables sobre el riesgo. La alta heterogeneidad de estos genes pueden tener fuertes efectos sobre una población particular o un subconjunto de familias y no tener ningún efecto en otro grupo. De este modo se entiende que la DM1 se aproximaría más a un modelo epigenético, donde el aspecto ambiental (externo, contaminación, exposición a antígenos, intrauterino, etc) juega un papel esencial por sobre las variaciones genéticas (polimorfismos). Dentro de los mecanismos epigenéticos que se están estudiando en la DM1 se encuentran los patrones de metilación de algunos genes. Recientemente, se ha publicado un interesante análisis basado en estudios de asociación epigenómica (EWAS) que muestra importantes variaciones cuando se comparan patrones de metilación entre pacientes con DM1 en estudios de gemelos monoigóticos, indicando la relevancia de los niveles de exposición a determinados estímulos⁵⁷. Otro factor de modulación epigenética corresponde a los microRNAs⁵⁸. Los miRNAs son una clase de RNAs no codificantes de una sola hebra (21-25 nt) que se transcriben a partir de ADN, pero que no se traducen en proteínas, y que funcionan, al menos en animales, mediante la inhibición de la traducción del RNAm a través de apareamientos imperfectos en la región 3' no traducida (3' UTR) de los mRNAs. Estudios bioinformáticos entre las regiones cromosómicas de 530 miRNAs con genes de susceptibilidad a DM1 mostró la existencia de 27 miRNAs que se encuentran en loci humanos asociados con DM1⁵⁹. Curiosamente, los blancos objetivos previstos para estos miRNAs incluyen genes relacionados con la autoinmunidad, con las células β , con moléculas co-estimuladoras de células T y CD28 (miR-16-2), INF γ y FasL (miR-551b, miR-877) y secreción de insulina (miR-375). Como cada miRNA puede dirigirse a múltiples mRNAs, a menudo en combinación con otros miRNAs, estas moléculas crean complejas redes reguladoras de la expresión génica. La posibilidad de que los miRNAs regulen genes de riesgo en la DM1 puede ser la base de los resultados contradictorios que se observan en los estudios de ligamiento y en la heterogeneidad observada para los genes candidatos hasta ahora analizados.

Referencias bibliográficas

1. Singal DP, Blajchman MA. 1973. Histocompatibility (HL-A) antigens, lymphocytotoxic antibodies and tissue antibodies in patients with diabetes mellitus. *Diabetes* 22: 429-432.
2. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. 1974. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet* 2: 1279-1283.
3. Eisenbarth GS. 2009. Banting Lecture 2009: an unfinished journey: molecular pathogenesis to prevention of type 1A diabetes. *Diabetes* 59: 759-774.
4. Undlien DE, Lien BA, Thorsby E. 2001. HLA complex genes in type 1 diabetes and other autoimmune diseases. Which genes are involved? *Trends Genet* 17: 93-100.
5. Pociot F, Akolkar B, Concannon P, Erlich HA, Julier C, Morahan G, et al. 2010. Genetics of Type 1 Diabetes: What's Next? *Diabetes* 59: 1561-1571.
6. Risch N. 1987. Assessing the role of HLA-linked and unlinked determinants of disease. *Am J Hum Genet* 40: 1-14.
7. Pérez-Bravo F, Carrasco E, Gutiérrez-López MD, Martínez MT, López G, de los Ríos MG. 1996. Genetic predisposition and environmental factors leading to the development of insulin-dependent diabetes mellitus in Chilean children. *J Mol Med* 74: 105-109.
8. Santos JL, Pérez-Bravo F, Carrasco E, Calvillán M, Albala C. 2001. Association between HLA-DQB1 alleles and type 1 diabetes in a case-parents study conducted in Santiago, Chile. *Am J Epidemiol* 153: 794-798.
9. Díaz N, Méndez MA, Pérez-Bravo F, Carrasco E, Santos JL. 2003. Incidence rate of type 1 diabetes in Santiago, Chile by HLA-DQB1 genotypes. *European J Epidemiol*; 18: 787-792.
10. Nejentsev S, Sjöroos M, Soukka T, Knip M, Simell O, Lövgren T, Ilonen J. 1999. Population-based genetic screening for the estimation of Type 1 diabetes mellitus risk in Finland: selective genotyping of markers in the HLA-DQB1, HLA-DQA1 and HLA-DRB1 loci. *Diabet Med* 16 (12): 985-992.
11. Nejentsev S, Howson JM, Walker NM, Szeszkó J, Field SF, Stevens HE, et al. 2007. Wellcome Trust Case Control Consortium. Localization of type 1 diabetes susceptibility to the MHC class I genes HLA-B and HLA-A. *Nature* 450: 887-892.
12. Zhang L, Eisenbarth GS. 2011. Prediction and prevention of Type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes* 3: 48-57.
13. Aly TA, Ide A, Jahromi MM, Barker JM, Fernando MS, Babu SR, et al. 2006 Extreme genetic risk for type 1A diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 14074-14079.
14. Palmer JP, Hampe CS, Chiu H, Goel A, Brooks-Worrell BM. 2005. Is latent autoimmune diabetes in adults distinct from type 1 diabetes or just type 1 diabetes at an older age? *Diabetes* 54 Suppl 2: S62-67.
15. Vataj A, Rajczy K, Pozsonyi E, Hosszúfalusi N, Prohászka Z, Füst G, et al. 2002. Differences in the genetic background of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 1 diabetes mellitus. *Immunol Lett* 84 (2): 109-115.
16. Atkinson MacLaren NK. 1994. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 331: 1428-1436.
17. Soltész G, Patterson CC, Dahlquist G; EURODIAB Study Group. 2007. Worldwide childhood type 1 diabetes incidence-what can we learn from epidemiology? *Pediatr Diabetes* 8 (Suppl 6): 6-14.
18. Muntoni S, Fonte MT, Stoduto S, Marietti G, Bizzarri C, Crinò A, et al. 1997. Incidence of insulin-dependent diabetes mellitus among Sardinian-heritage children born in Lazio region, Italy. *Lancet* 349: 160-162.
19. Ehehalt S, Popovic P, Muntoni S, Muntoni S, Willasch A, Hub R, et al. 2009. DIARY Group Baden-Wuerttemberg. Incidence of diabetes mellitus among children of Italian migrants substantiates the role of genetic factors in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Eur J Pediatr*; 168: 613-617.
20. Ronningen KS, Keiding N, Green A. 2001. on behalf of Genomic Marker Contributors and the EURODIAB ACE Study Group. Correlations between the incidence of childhood-onset type 1 diabetes in Europe and HLA genotypes.

- Diabetologia 44 (Suppl 3): B51-B59.
21. Carrasco E, Pérez-Bravo F, Mondragón A, Dorman J, Santos JL. 2006. Increasing incidence of type 1 diabetes in population from Santiago of Chile: trends in a period of 18 years (1986- 2003). *Diabetes Metabolism Research and Reviews* 22: 34-37.
 22. Lipman TH, Chang Y, Murphy KM. 2002. The epidemiology of type 1 diabetes in children in Philadelphia 1990-1994: evidence of an epidemic. *Diabetes Care* 25: 1969-1975.
 23. Moltchanova EV, Schreier N, Lammi N, Karvonen M. 2009. Seasonal variation of diagnosis of Type 1 diabetes mellitus in children worldwide. *Diabet Med* 26: 673-678.
 24. Santos JL, Carrasco E, Moore AL, Pérez-Bravo F, Albala C. 2001. Incidence rate and spatio-temporal clustering of type 1 diabetes in Santiago, Chile, from 1997 to 1998. *Revista de Saúde Pública*; 35: 96-100.
 25. Torres-Avilés F, Carrasco E, Icaza G, Pérez-Bravo F. 2010. Clustering of cases of type 1 diabetes in high socioeconomic communes in Santiago de Chile: spatio-temporal and geographical analysis. *Acta Diabetol*; 47: 251-257.
 26. Fourlanos S, Varney MD, Tait BD, Morahan G, Honeyman MC, Colman PG, Harrison LC. 2008. The rising incidence of type 1 diabetes is accounted for by cases with lower-risk human leukocyte antigen genotypes. *Diabetes Care* 31: 1546-1549.
 27. Davies JL, Kawaguchi Y, Bennet ST, Coppeman JB, Cordell HJ, Pritchard LE, et al. 1994. A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature*; 371: 130-136.
 28. The Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007; 447: 661-78.
 29. Concannon P, Gogolin-Ewens KJ, Hinds DA, Wapelhorst B, Morrison VA, Stirling B, et al. 1998. A second-generation screen of the human genome for susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus. *Nat Gene* 19: 292-296.
 30. Cox NJ, Wapelhorst B, Morrison VA, Johnson L, Pinchuk L, Spielman RS, et al. 2001. Seven regions of the genome show evidence of linkage to type 1 diabetes in a consensus analysis of 767 multiplex families. *Am J Hum Genet* 69: 820-830.
 31. Bazaes RA, Petry CJ, Ong KK, Ávila A, Dunger DB, Mericq MV. 2003. Insulin gene VNTR genotype is associated with insulin sensitivity and secretion in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 59: 599-603.
 32. Clayton DG. 2009. Prediction and Interaction in Complex Disease Genetics: Experience in Type 1 Diabetes. *PLoS Genet* 5: e1000540.
 33. Vaidya B, Pearce S. 2004. The emerging role of the CTLA-4 gene in autoimmune endocrinopathies. *Eur J Endocrinol*, 150: 619-626.
 34. Ueda H, Howson JM, Esposito L, Heward J, Snook H, Chamberlain G, et al. 2003. Association of the T-cell regulatory gene CTLA-4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature* 423: 506-511.
 35. Marron MP, Raffel LJ, Garchon HJ, Jacob CO, Serrano-Rios M, Martinez MT, et al. 1997. Insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) is associated with CTLA-4 polymorphisms in multiple ethnic groups. *Hum Mol Genet* 6: 1275-1282.
 36. Kikuoka N, Sugihara S, Yanagawa T, Ikezaki A, Kim HS, Matsuoka H, et al. 2001. Cytotoxic T lymphocyte antigen 4 gene polymorphism confers susceptibility to type 1 diabetes in Japanese children : analysis of association with HLA genotypes and autoantibodies. *Clin Endocrinol* 55: 597-603.
 37. Bennett ST, Lucassen AM, Gough SC, Powell EE, Undlien DE, Pritchard LE, et al. 1995. Susceptibility to human type 1 diabetes at IDDM2 is determined by tandem repeat variation at the insulin gene minisatellite locus. *Nat Genet* 9: 284-292.
 38. Undlien DE, Bennett ST, Todd JA, Akselsen HE, Ikaheimo I, Reijonen H, et al. 1995. Insulin gene region-encoded susceptibility to IDDM maps upstream of the insulin gene. *Diabetes* 44: 620-625.
 39. Bennett ST, Wilson AJ, Cucca F, Nerup J, Pociot F, McKinney PA, et al. 1996. IDDM2-VNTR-encoded susceptibility to type 1 diabetes: dominant protection and parental transmission of alleles of the insulin gene-linked minisatellite locus. *J Autoimmun* 9: 415-421.
 40. Vafiadis P, Bennett ST, Todd JA, Grabs R, Polychronakos C. 1998. Divergence between genetic determinants of IGF2 transcription levels in leukocytes and of IDDM2-encoded susceptibility to type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 2933-2939.
 41. Chentoufi AA, Polychronakos C. 2002. Insulin expression levels in the thymus modulate insulin-specific autoreactive T-cell tolerance: the mechanism by which the IDDM2 locus may predispose to diabetes. *Diabetes* 51: 1383-1390.
 42. Onengut-Gumuscu S, Concannon P. 2002. Mapping genes for autoimmunity in humans: type 1 diabetes as a model. *Immunol Rev*, 190: 182-194.
 43. Smyth D, Cooper JD, Collins JE, Heward JM, Franklyn JA, Howson JM, et al. 2004. Replication of an association between the lymphoid tyrosine phosphatase locus (LYP/PTPN22) with type 1 diabetes, and evidence for its role as a general autoimmunity locus. *Diabetes* 53: 3020-3023.
 44. Orozco G, Sánchez E, González-Gay MA, López-Nevot MA, Torres B, Cáliz R, et al. 2005. Association of a functional single-nucleotide polymorphism of PTPN22, encoding lymphoid protein phosphatase, with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumat* 52: 219-224.
 45. Begovich AB, Caillier SJ, Alexander HC, Penko JM, Hauser SL, Barcellos LF, et al. 2005. The R620W polymorphism of the protein tyrosine phosphatase PTPN22 is not associated with multiple sclerosis. *Am J Hum Genet*, 76: 184-187.
 46. Onengut-Gumuscu S, Ewens KG, Spielman RS, Concannon P. 2004. A functional polymorphism (1858C/T) in the PTPN22 gene is linked and associated with type 1 diabetes in multiplex families. *Genes Immun*, 5: 678-680.
 47. Yoneyama M, Kikuchi M, Matsumoto K, Imaizumi T, Miyagishi M, Taira K, Foy E et al. 2005. Shared and unique functions of the DExD/H-box helicases RIG-I, MDA5, and LGP2 in antiviral innate immunity. *J Immunol* 175 (5): 2851-8.
 48. Smyth D, Cooper J, Bailey R, Field S, Burren O, Smink L, et al. 2006. A genome-wide association study of nonsynonymous SNPs identifies a type 1 diabetes locus in the interferon-induced helicase (IFIH1) region. *Nat Genet* 38: 617-619.
 49. Kato H, Takeuchi O, Sato S, Yoneyama M, Yamamoto M, Matsui K, et al. 2006. Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses. *Nature* 441: 101-105.

Artículo de Revisión

50. Qu HQ, Marchand L, Grabs R, Polychronakos C. 2008. The association between the IFIH1 locus and type 1 diabetes. *Diabetologia* 51 (3): 473-475.
51. Nejentsev S, Walker N, Riches D, Egholm M and Todd JA. 2009. Rare variants of IFIH1, a gene implicated in antiviral responses, protect against type 1 diabetes. *Science*, 324 (5925): 387-9.
52. Vella A, Cooper J, Lowe C, Walker N, Nutland S, Widmer B, et al. 2005. Localization of a type 1 diabetes locus in the IL2RA/CD25 region by use of tag single-nucleotide polymorphisms. *Am J Hum Genet* 76 (5): 773-779.
53. Lowe C, Cooper J, Brusko T, Walker N, Smyth D, Bailey R, et al. 2007. Large-scale genetic fine mapping and genotype-phenotype associations implicate polymorphism in the IL2RA region in type 1 diabetes. *Nat Genet* 39: 1074-1082.
54. Malek TR, Bayer AL. 2004. Tolerance, not immunity, crucially depends on IL-2. *Nat Rev Immunol* 4: 665-674.
55. Qu H, Montpetit A, Ge B, Hudson T, Polychronakos. 2007. Toward further mapping of the association between the IL2RA locus and type 1 diabetes. *Diabetes* 56 (4): 1174-1176.
56. Wang SH, Chen GH, Fan Y, Van Antwerp M and Baker JR Jr. 2009. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand inhibits experimental autoimmune thyroiditis by the expansion of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Endocrinology* 150 (4): 2000-2007.
57. Rakyán VK, Beyan H, Down TA, Hawa MI, Maslau S, Aden D, et al. 2011. Identification of Type 1 Diabetes-Associated DNAMethylation Variable Positions That Precede Disease Diagnosis. *PLoS Genet* 7 (9): e1002300
58. MacFarlane AJ, Strom A, Scott FW. 2009. Epigenetics: deciphering how environmental factors may modify autoimmune type 1 diabetes. *Mamm Genome* 20 (9-10): 624-632.
59. Javierre BM, Hernando H, Ballestar E. 2011. Environmental triggers and epigenetic deregulation in autoimmune disease. *Discov Med* 12 (67): 535-545.