

Comentario de literatura destacada

Biomarcadores candidatos para diabetes de tipo 1: Un análisis bioinformático de los antígenos de superficie de las células pancreáticas

Francisco Pérez B^{*}, Gabriel Cavada Ch².

Candidate Biomarkers for Targeting in type 1 diabetes: A Bioinformatic Analysis of Pancreatic Cell Surface Antigens

Dabiri H, et al. Cell J. 2024 Jan 31; 26(1): 51-61.

La actividad del sistema inmune desempeña un papel fundamental en el desarrollo de la diabetes de tipo 1 (DM1), una compleja enfermedad autoinmune en la que las células beta del páncreas productoras de insulina resultan dañadas y destruidas a través de mecanismos muy complejos que hasta el día de hoy, no han sido completamente dilucidados. En los últimos años se han hecho muchos descubrimientos que han hecho avanzar nuestra comprensión de la patogénesis de la DM1, ayudados por descubrimientos en modelos murinos (preferentemente el ratón NOD). La diabetes de tipo 1 es una enfermedad en la que individuos genéticamente susceptibles desarrollan diabetes a una edad variable cuya mayor concentración de casos se produce antes de los 20 años de edad. En la DM1, las células beta productoras de insulina son destruidas por las células inmunitarias del paciente. Dado que, en la mayoría de los casos, alrededor de un 20% de las células beta se mantienen sin daño al momento del diagnóstico y que este porcentaje se reduce drásticamente a menos del 5% a los pocos meses post-diagnóstico, es que los estudios sobre la activación del sistema inmune adquieren una importancia preponderante en el contexto de una futura prevención que permita evadir o disminuir la autoagresión.

En este estudio, se utilizaron sistemas bio-informáticos y bases de datos para investigar de forma exhaustiva todos los antígenos descritos en el tejido pancreático con el fin de describir aquellos antígenos de superficie más adecuados que pudiesen relacionarse al mecanismo de autoagresión en las células beta de personas con DM1.

A partir de un análisis genómico se realizó una sub-selección de los mejores antígenos candidatos, los que fueron clasificados en dos grupos distintos según sus funciones: "Proteínas estructurales" que no alteran su actividad tras la unión del anticuerpo, y "Proteínas funcionales" que se subdividieron en dos subgrupos, canales de agua y proteínas de señalización. Los canales de agua pueden tener menos impacto en el comportamiento celular tras la unión de anticuerpos. Por el contrario, las proteínas de señalización, son las potenciales candidatas capaces de provocar cambios sustanciales en el funcionamiento normal de la célula debido a la ganancia o pérdida de funciones.

Los resultados mostraron que 429 genes están altamente expresados en el

1. Laboratorio de Micronutrientes. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA). Universidad de Chile. Santiago, Chile.

2. Escuela de Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago, Chile.

*Correspondencia:
Francisco Pérez / fperez@inta.uchile.cl

Comentario de literatura destacada

tejido pancreático. Además, 18 genes codifican proteínas de la membrana plasmática que tienen una alta expresión en el conjunto de datos de microarrays (GEO). Los resultados introdujeron cuatro proteínas estructurales, incluyendo NPHS1, KIRREL2, GP2 y CUZD1, entre las 17 proteínas candidatas.

Los antígenos presentados pueden utilizarse potencialmente para producir anticuerpos pancreáticos específicos que guíen las moléculas CAR- Treg, bi-específicas o de marcaje al interior del páncreas y en específico en la célula beta, para el futuro tratamiento, detección u otros objetivos que pudiesen plantearse como terapia molecular dirigida para la diabetes tipo 1.

Una forma eficaz de tratar la DM1 es la inhibición local del sistema inmunitario para impedir que invada las células productoras de insulina. El primer paso, y quizá el más importante, en la inhibición local es encontrar los antígenos adecuados para atacar las células del tejido pancreático. Este estudio evaluó exhaustivamente los antígenos de las células del tejido pancreático. De los resultados más relevantes, 18 genes codificaron para proteínas de la membrana plasmática de las células pancreáticas, de las cuales los antígenos NPHS1, KIRREL2, GP2 y CUZD1 son estructurales y probablemente más adecuados como blanco terapéutico. Además, no se debe descartar a las proteínas de canal de agua (acuaporinas), a pesar de ser una proteína de canal funcional, también pueden utilizarse para estos fines. Este estudio está en la línea de los

recientes trabajos en DM1 que buscan nuevos antígenos que puedan ser propuestos como "target" o blanco terapéutico para futuras terapias, como el caso de Teplizumab, presentado hace un año y que ha empezado a mostrar sus primeros resultados en intervenciones clínicas.

Comentario estadístico

Este artículo, desde el punto de vista estadístico, usa una de las técnicas exploratorias más usadas en la última década: el Data Mining, además de un apoyo principal de la bioinformática, para encontrar los conglomerados de expresión genética asociados a la presencia de Diabetes tipo 1, los patrones encontrados los compara mediante la clásica metodología estadística del Análisis de Varianza. El manejo del análisis numérico es bastante acertado y no deja espacio a grandes dudas metodológicas. Todo indica que este artículo es pionero en la identificación de genes que se expresan asociados a Diabetes tipo 1, sin embargo, se esperarían avances en esta línea de investigación y poder plantear la capacidad diagnóstica y la evaluación de estas que tendría la expresión de dichos genes, lo que este trabajo aún no hace. Pero desde el punto de vista metodológico hay que insistir que no hay reparos en el manejo numérico o estadístico de los datos, por lo que contribuye al acervo del conocimiento de las ciencias básicas alusivo al tema tratado.