

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL URUGUAY**

**FACULTAD DE POSGRADOS**

**ESPECIALIDAD DE DIABETOLOGÍA**



**Trabajo de fin de carrera titulado:**

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL TEMA DE "INMUNOGENÉTICA DE LA  
DIABETES MELLITUS TIPO 1".**

**Realizado por:**

**DIANA ELIZABETH PÉREZ GUIRACOCHA**

**Como requisito para la obtención del título de:  
ESPECIALISTA EN DIABETOLOGÍA**

**Tutora del trabajo de titulación:**

**DRA. ADRIANA MIMBACAS**

**URUGUAY-MONTEVIDEO, Noviembre 2020**

## ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDOS

| CONTENIDO   | PÁGINAS |
|---|---------|
| Términos y Abreviaciones  | 4       |
| CAPÍTULO I  | 6       |
| INTRODUCCIÓN.   | 6       |
| Definición de la Diabetes Mellitus.   | 6       |
| Clasificación de la Diabetes Mellitus   | 6       |
| 1.1. Epidemiología  | 9       |
| 1.2. Objetivos  | 11      |
| 1.2.1. Objetivo general   | 11      |
| 1.2.2. Objetivos específicos  | 11      |
| 1.3. Justificaciones  | 11      |
| 1.4. Selección instrumentos investigación.  | 12      |
| CAPÍTULO II.- Características clínicas de la Diabetes Mellitus                      | 13      |
| 2.1. Signos y Síntomas de la Diabetes Mellitus                                      | 13      |
| 2.2. Síntomas de la Diabetes Mellitus   | 13      |
| 2.3. Signos de la Diabetes Mellitus   | 14      |
| CAPÍTULO III.- El Sistema Inmunológico  | 16      |
| 3.1. La Inmunología   | 16      |
| 3.2. Inmunidad Innata   | 17      |
| 3.2.1. Sustancias antimicrobianas   | 19      |
| 3.2.2. Células natural killer y fagocitos   | 20      |
| 3.3. Inmunidad Adaptativa   | 21      |
| 3.3.1. Inmunidad celular (mediada por células)                                      | 23      |
| 3.3.1.1. Activación de las células T  | 23      |
| 3.3.1.2. Activación y selección clonal de las células T helper.                     | 24      |
| 3.3.1.3. Activación y selección clonal de las células T citotóxicas                 | 25      |
| 3.3.1.4. Las células T citotóxicas activadas experimentan selección clonal.         | 26      |
| 3.3.1.5. Eliminación de invasores   | 26      |
| 3.3.2. Inmunidad humoral (mediada por anticuerpos)                                  | 27      |
| 3.3.2.1. Anticuerpos  | 30      |
| 3.4. Memoria inmunitaria  | 34      |
| 3.5. Autorreconocimiento y Autotolerancia   | 35      |
| CAPÍTULO IV.- Respuesta Autoinmune.   | 37      |
| 4.1. Multifactorialidad de la Autoinmunidad   | 37      |
| 4.2. Factores Genéticos en la Autoinmunidad presente en la Diabetes Mellitus Tipo 1 | 37      |
| 4.3. Factores Ambientales en la Autoinmunidad                                       | 38      |
| CAPÍTULO V.- Inmunogenética de la Diabetes Mellitus Tipo 1.                         | 41      |
| 5.1. Aspectos Autoinmunitarios de la Diabetes Mellitus Tipo 1.                      | 41      |
| 5.2. Respuesta autoinmune de la Diabetes Mellitus Tipo 1                            | 41      |
| 5.3. Genes y ambiente de la Diabetes Mellitus Tipo 1                                | 44      |
| CAPÍTULO VI.- Conclusiones  | 50      |
| Referencias Bibliográficas.   | 51      |

## ÍNDICE DE TABLAS

|   |    |
|---|----|
| Tabla 1 Clasificación de la Diabetes Mellitus                         | 7  |
| Tabla 2 Diabetes Mellitus tipo 1                                      | 7  |
| Tabla 3 Clasificación de otros tipos específicos de Diabetes          | 8  |
| Tabla 4 Manifestaciones clínicas de la Diabetes Mellitus              | 15 |
| Tabla 5 Participación de las citocinas en las respuestas inmunitarias | 29 |
| Tabla 6 Clases de inmunoglobulinas (Ig)                               | 32 |

## **Términos y Abreviaciones**

Dentro de este trabajo de revisión bibliográfica se emplearán los términos que a continuación se describen, para que pueda existir una correcta interpretación de los mismos al citarlos dentro de este estudio. Los conceptos fueron tomados de las referencias bibliográficas que al final se mencionan.

1. HLA.- antígeno leucocitario humano
2. ICA.- anticuerpos contra las células insulares
3. AAI.- anticuerpos contra la insulina
4. Anti-GAD.- anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico
5. PTOG.- Prueba de tolerancia oral a la glucosa
6. TNF-alfa.- Factor de necrosis tumoral- $\alpha$
7. CMH.- El Sistema Mayor de Histocompatibilidad es un complejo genético central para el reconocimiento inmunológico, con funciones relevantes en la susceptibilidad y protección frente a diversas enfermedades.
8. TCR.- Receptor de las células T
9. Locus.- Es el sitio específico del cromosoma donde está ubicado un gen o una secuencia de ADN.
10. Loci.- Es el plural de Locus
11. Alelo.- Es cada una de las formas alternativas que puede tener un mismo gen que se diferencian en su secuencia.
12. Gen.- Es una partícula de material genético que se está en un orden determinado a lo largo de un cromosoma y del cual depende la aparición de los caracteres hereditarios en los seres vivos.
13. ADN.- Son las siglas del Acido desoxirribonucleico, el cual contiene las instrucciones genéticas utilizadas en el funcionamiento y desarrollo de los organismos vivos y algunos virus. Es el responsable de la transmisión hereditaria.
14. Haplotipo.- Es la combinación de alelos de diferentes loci de un cromosoma que son transmitidos juntos.

15. Ratón NOD.- El ratón diabético no obeso (NOD) es un modelo de diabetes mellitus autoinmune en animales.
16. Enfermedad celíaca (EC).- Es otro trastorno sistémico inflamatorio, que afecta al intestino delgado, causado por una reacción inmune al gluten en la dieta (proteína de almacenamiento del trigo, cebada y centeno) en individuos con una predisposición genética resuelta al excluir el gluten de la dieta. (Tapia,R., I.D. Hill, C.P. Kelly, 2013)

## CAPÍTULO I

### INTRODUCCIÓN.

#### **Definición de la Diabetes Mellitus.**

La diabetes mellitus (DM) comprende un grupo de trastornos metabólicos frecuentes que comparten el fenotipo de la hiperglucemia.

Existen varios tipos diferentes de DM resultado de una interacción compleja entre genética y factores ambientales. De acuerdo con la causa de la DM, los factores que contribuyen a la hiperglucemia pueden ser deficiencia de la secreción de insulina, disminución de la utilización de glucosa o aumento de la producción de ésta.

El trastorno de la regulación metabólica que acompaña a la DM provoca alteraciones fisiopatológicas secundarias en muchos sistemas orgánicos, y supone una pesada carga para el individuo que padece la enfermedad y para el sistema sanitario. En Estados Unidos, la DM es la primera causa de nefropatía en etapa terminal (ESRD, end-stage renal disease), de amputaciones no traumáticas de extremidades inferiores y de ceguera en adultos. También predispone a enfermedades cardiovasculares. Dado que está aumentando su incidencia en todo el mundo, seguirá siendo una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad en el futuro próximo. (Harrison, 2016)

#### **Clasificación de la Diabetes Mellitus**

La clasificación de la DM se basa fundamentalmente con base en el proceso patógeno que culmina en hiperglucemia, es decir de acuerdo a su etiología y características fisiopatológicas, pero adicionalmente incluye la posibilidad de describir la etapa de su historia natural en la cual se encuentra la persona. (ALAD, 2019)

La diabetes se puede clasificar en las siguientes categorías generales:

**Tabla 1** Clasificación de la Diabetes Mellitus

|   |
|---|
| I. DM tipo 1 (destrucción de las células $\beta$ , que habitualmente provoca déficit absoluto de insulina)  |
| II. DM tipo 2 (varía entre resistencia a la insulina predominante con déficit relativo de insulina y defecto secretor de insulina predominante con resistencia a la insulina) |
| III. Otros tipos específicos de diabetes  |
| IV. Diabetes mellitus gestacional (GDM)   |

(tomada de (Harrison, 2016))

**Tabla 2** Diabetes Mellitus tipo 1

|   |   |
|---|---|
| <b>I. DM tipo 1 (destrucción de las células <math>\beta</math>, que habitualmente provoca déficit absoluto de insulina)</b> | <b>A. Inmunitaria</b><br><b>B. Idiopática</b> |
|---|---|

(tomada de (Harrison, 2016))

**Tabla 3** Clasificación de otros tipos específicos de Diabetes

| Otros tipos específicos de diabetes   |  |
|---|--|
| A. Defectos genéticos del desarrollo o de la función de las células beta caracterizados por mutaciones en:  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Factor de transcripción nuclear del hepatocito (HNF) 4<math>\alpha</math> (MODY 1)</li> <li>2. Glucocinasa (MODY 2)</li> <li>3. HNF-1<math>\alpha</math> (MODY 3)</li> <li>4. Factor promotor de insulina (IPF-1; MODY 4)</li> <li>5. HNF-1<math>\beta</math> (MODY 5)</li> <li>6. NeuroD1 (MODY 6)</li> <li>7. DNA mitocondrial</li> <li>8. Subunidades del conducto de potasio sensible a ATP</li> <li>9. Proinsulina o insulina</li> <li>10. Otros reguladores/proteínas del islote pancreático como KLF11, PAX4, BLK, GATA4, GATA6, SLC2A2 (GLUT2), RFX6, GLIS3</li> </ol> |
| B. Defectos genéticos en la acción de la insulina   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Resistencia a la insulina de tipo A</li> <li>2. Leprechaunismo</li> <li>3. Síndrome de Rabson-Mendenhall</li> <li>4. Síndromes de lipodistrofia</li> </ol>   |
| C. Enfermedades del páncreas exocrino: pancreatitis, pancreatectomía, neoplasia, fibrosis quística, hemocromatosis, pancreatopatía fibrocalculosa, mutaciones en el gen de lipasa de carboxil-éster   |  |
| D. Endocrinopatías: acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, hipertiroidismo, somatostatina, aldosteronoma  |  |
| E. Inducida por fármacos o agentes químicos: glucocorticoides, vacor (un rodenticida), pentamidina, ácido nicotínico, diazóxido, agonistas adrenérgicos $\beta$ , tiazidas, calcineurina e inhibidores mTOR, hidantoína, asparaginasa, interferón $\alpha$ , inhibidores de proteasa, antipsicóticos (atípicos y otros), adrenalina |  |
| F. Infecciones: rubeola congénita, citomegalovirus, virus coxsackie   |  |
| G. Formas infrecuentes de diabetes inmunitaria: síndrome del “hombre rígido”, anticuerpos   |  |



contra el receptor de insulina

H. Otros síndromes genéticos que a veces se asocian a diabetes: síndrome de Wolfram, síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner, ataxia de Friedreich, corea de Huntington, síndrome de Laurence-Moon-Biedl, distrofia miotónica, porfiria, síndrome de Prader-Willi

(tomada de (Harrison, 2016))

### 1.1.Epidemiología

Según la publicación del 2013 de la Agencia Pública de Noticias del Ecuador y Sudamérica (ANDES, 2013) indica que estudios realizados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) afirman que en el 2030, a escala mundial, aumentarán las defunciones ocasionadas por enfermedades no transmisibles (ENT). Las enfermedades cardiovasculares aumentarán de 17 millones a 25 millones, mientras que las muertes ocasionadas por el cáncer aumentarán de 7,6 millones a 13 millones. Partiendo de estas tendencias, la previsión es que la cifra anual de defunciones por enfermedades no transmisibles alcance los 55 millones de personas en 2030.

Las enfermedades no transmisibles son aquellas afecciones no contagiosas que son perjudiciales para la vida de la persona que ha sido diagnosticada por un especialista. Los principales padecimientos dentro de esta clasificación son las enfermedades cardiovasculares, metabólicas (dislipidemias), cerebro vasculares, diabetes mellitus y cáncer. Las enfermedades crónicas no trasmisibles representan un problema de salud pública, por ello se trabaja en prevención y tratamiento. Existen factores de riesgo modificables como la alimentación, el sedentarismo, sobrepeso, obesidad, consumo de sal, tabaco, alcohol, grasas saturadas, grasas trans y azúcares; y no modificables como la herencia, genética, edad, sexo o etnia que influyen en la aparición de las enfermedades crónicas.

La DM es una enfermedad crónica no transmisible (ECNT) que se desencadena cuando el páncreas no produce suficiente insulina o cuando el organismo no puede utilizar con eficacia la insulina que produce.

Según las estimaciones publicadas por la OMS, en el Informe Mundial Sobre la Diabetes se considera que 422 millones de adultos en todo el mundo tenían diabetes en el 2014, frente a los 108 millones de 1980. La prevalencia mundial de la diabetes casi se ha duplicado desde

ese año, debido a que ha pasado de 4,7% al 8,5% en la población adulta. Esto conlleva a evidenciar también un incremento en los factores de riesgo conexos, como el sobrepeso o la obesidad. En la última década, la prevalencia de la diabetes ha aumentado más rápidamente progresiva en los países de ingresos bajos y medianos que en los de ingresos altos (OMS, 2016).

En 2012, la diabetes provocó 1,5 millones de muertes. Un nivel de glucosa en la sangre superior al deseable provocó otros 2,2 millones de muertes, al incrementar los riesgos de enfermedades cardiovasculares y de otro tipo.

Un 43% de estos 3,7 millones de muertes ocurren en personas con menos de 70 años. El porcentaje de muertes atribuibles a una glucemia elevada o la diabetes en menores de 70 años de edad es superior en los países de ingresos bajos y medianos que en los de ingresos altos.

Debido a que se requieren sofisticadas pruebas de laboratorio para distinguir entre la diabetes de tipo 1 y la diabetes de tipo 2, no se dispone de estimaciones mundiales separadas sobre la prevalencia de ambos tipos de diabetes. La mayoría de las personas afectadas tienen diabetes de tipo 2, que solía ser exclusiva de adultos, pero que ahora también se presenta en niños (OMS, 2016).

Existe una variación geográfica considerable en la incidencia de la DM tipo 1 y la de tipo 2. Escandinavia tiene la incidencia más alta de DM tipo 1; mientras que la más baja se encuentra en los países de la Costa del Pacífico, donde es 20 a 30 veces menor. El norte de Europa y Estados Unidos tienen una tasa intermedia. Se piensa que buena parte del aumento del riesgo de DM tipo 1 es el reflejo de la frecuencia de alelos de alto riesgo del antígeno leucocítico humano (HLA, human leukocyte antigen) en grupos étnicos de diferentes zonas geográficas. Es probable que esta variabilidad se deba tanto a factores genéticos, conductuales y ambientales (Harrison, 2016).

La DM de tipo 1 no puede prevenirse con los conocimientos que se ha logrado descubrir hasta el momento. La DM y sus complicaciones conllevan importantes pérdidas económicas para las personas que la padecen y sus familias, así como para los sistemas de salud y las economías nacionales por los costos médicos directos y la pérdida de trabajo y sueldos (OMS, 2016).

Por estos motivos mencionados es importante la identificación de la DM y el conocimiento de las repercusiones que la misma puede tener en el organismo.

## **1.2. Objetivos**

### **1.2.1. Objetivo general**

Determinar la relación de la Inmunogenética con el padecimiento de la Diabetes mellitus tipo 1.

### **1.2.2. Objetivos específicos**

1. Establecer los factores que intervienen en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 1.
2. Identificar los genes protectores para diabetes mellitus tipo 1.
3. Determinar los genes de susceptibilidad para padecer diabetes mellitus tipo 1.

## **1.3. Justificaciones**

La diabetes tipo 1 es una enfermedad en la que la presentación y la progresión de la enfermedad pueden variar considerablemente. El diagnóstico es importante para determinar el tratamiento, pero algunas personas no pueden clasificarse claramente en un tipo de diabetes determinado en el momento del diagnóstico. Los paradigmas tradicionales que la diabetes tipo 2 que ocurre solo en adultos y la diabetes tipo 1 solo en niños, están erróneos, ya que ambas enfermedades ocurren en ambos grupos etáreos. En niños con DMT1 la enfermedad generalmente se presenta con los síntomas característicos de poliuria, polidipsia y aproximadamente un tercio se presenta con cetoacidosis diabética (CAD). El comienzo de la DMT1 puede ser más variable en adultos, y pueden no presentarse con síntomas clásicos vistos en niños. Aunque las dificultades en distinguir el tipo de diabetes puede ocurrir en todos los grupos de edad al inicio.

En la DMT1 se produce la pérdida progresiva de la masa de células b y/o función que se manifiesta clínicamente como hiperglucemia, debido a diversos factores genéticos y una vez

que se produce la hiperglucemia, están en riesgo de desarrollar complicaciones crónicas. Por lo tanto la DMT1 es una enfermedad compleja y crónica que requiere atención médica continua con estrategias multifactoriales de reducción de riesgos más allá del control glucémico. (ADA, 2020)

La DMT1 va precedida por una fase de homeostasis anormal de la glucosa conforme progresan los procesos patogénicos. La DMT1 es el resultado de la deficiencia completa o casi total de insulina. Se estima que entre 5 y 10% de las personas que padecen DM después de los 30 años tiene DMT1. (ALAD, 2019)

Al ser la Diabetes Mellitus un problema a nivel mundial y específicamente la DMT1 tener una base inmunológica, es necesario establecer medidas preventivas y de diagnóstico oportuno, para poder diferenciarla de los otros tipos de DM y realizar un diagnóstico acertado. Esto permitirá a su vez, instaurar un tratamiento oportuno y adecuado que prevenga el padecimiento de comorbilidades y complicaciones micro y macrovasculares y permitir un certero consejo genético a los familiares.

#### **1.4. Selección instrumentos investigación.**

Para el presente trabajo se realizó la revisión bibliográfica de libros, artículos médicos, científicos y especialmente de genetistas. Se entrelazó la información encontrada en dichas fuentes bibliográficas, de esta manera se obtuvo una actualización con los últimos avances publicados y descubiertos hasta el momento respecto a la Inmunogenética en la Diabetes Mellitus 1.

## **CAPÍTULO II.- Características clínicas de la Diabetes Mellitus**

### **2.1. Signos y Síntomas de la Diabetes Mellitus**

Los pacientes con DMT1 exhiben síntomas y signos relacionados con hiperglucemia e hipercetonemia. La gravedad de la deficiencia de insulina y la agudeza con la que se desarrolle el estado catabólico determina la intensidad del exceso osmótico y cetósico.

### **2.2. Síntomas de la Diabetes Mellitus**

El aumento en la micción es a consecuencia de la diuresis osmótica secundaria a la hiperglucemia sostenida; esto ocasiona pérdida de glucosa así como de agua libre y electrolitos en la orina. La enuresis nocturna debida a la poliuria puede indicar el inicio de diabetes en niños muy pequeños. La sed es una consecuencia del estado hiperosmolar, como también lo es la visión borrosa, que a menudo se presenta a medida que los cristalinios y retinas se ven expuestos a líquidos hiperosmolar.

La pérdida de peso, a pesar de un apetito normal o acrecentado, es una característica común de la DMT1 cuando se presenta de manera subaguda a lo largo de un periodo de semanas. De manera inicial, la pérdida de peso se debe al agotamiento de las reservas de agua, glucógeno y triglicéridos. La pérdida de peso crónica a causa de la reducción de la masa muscular se presenta a medida que los aminoácidos se derivan para formar glucosa y cuerpos cetónicos. La hipovolemia produce mareo y debilidad provocados por hipotensión postural al estar sentado o de pie. La pérdida corporal total de potasio y el catabolismo general de las proteínas musculares contribuyen a la debilidad (Gardner, D., Shoback, D., 2019).

Es posible que se exhiban parestesias al momento del diagnóstico de la DMT1, en particular cuando el inicio es subagudo. Reflejan la disfunción temporal de los nervios sensoriales periféricos y, por lo regular, desaparecen a medida que el reemplazo de la insulina restaura las concentraciones glucémicas a niveles más cercanos a los normales; así, su presencia sugiere neurotoxicidad a causa de la hiperglucemia continua.

Cuando la deficiencia insulínica es grave y de inicio agudo, los síntomas que se mencionaron progresan de forma acelerada. La cetoacidosis exacerba la deshidratación y la hiperosmolaridad al producir anorexia, náuseas y vómitos, lo que interfiere con el reemplazo de líquidos orales. Al momento en que la osmolalidad plasmática excede los 300 mOsm/kg (normal, 285 a 295 mOsm/kg), sobrevienen alteraciones de la conciencia.

Si la acidosis progresa a un pH de 7.1 o menor, se presentan respiraciones profundas con una frecuencia respiratoria acelerada (respiración de Kussmaul) a medida que el cuerpo intenta deshacerse del ácido carbónico. Al empeorar la acidosis (a un pH 7.0 o inferior), es posible que el sistema cardiovascular sea incapaz de mantener la vasoconstricción compensatoria; puede provocarse un grave colapso circulatorio. (Gardner, D., Shoback, D., 2019)

### **2.3. Signos de la Diabetes Mellitus**

El nivel de conciencia del paciente puede variar dependiendo del grado de hiperosmolaridad. Cuando la deficiencia de insulina evoluciona de manera lenta y se conserva una ingesta de agua suficiente como para permitir la excreción renal de la glucosa y la dilución apropiada de la concentración extracelular de cloruro de sodio, los pacientes permanecen alertas y los hallazgos físicos pueden ser mínimos. Cuando se presenta vómito en respuesta al empeoramiento de la cetoacidosis, la deshidratación progresa y los mecanismos compensatorios se vuelven incapaces de mantener la osmolalidad plasmática por debajo de los 330 mOsm/kg. Bajo estas circunstancias, pueden presentarse estupor e, incluso, coma. La evidencia de deshidratación en un paciente estuporoso con respiraciones aceleradas y profundas y aliento con el aroma frutal de acetona sugieren un diagnóstico de cetoacidosis diabética. (Gardner, D., Shoback, D., 2019)

La hipotensión postural indica una reducción en el volumen plasmático: la hipotensión en posición prona es un signo pronóstico grave. La pérdida de grasa subcutánea y la emaciación muscular son características de una deficiencia de insulina de progresión más lenta. En pacientes ocasionales con un inicio lento e insidioso de la deficiencia insulínica, puede haber un agotamiento considerable de la grasa subcutánea. La hipertrofia hepática, los xantomas en la superficie flexora de las extremidades y en los glúteos, y la lipemia retiniana, indican

que la deficiencia insulínica crónica ha provocado una quilomicronemia, con elevación de triglicéridos, por lo regular por arriba de los 2 000 mg/dl. (Gardner, D., Shoback, D., 2019)

Las características cardinales de los dos tipos principales de diabetes mellitus (tipo 1 y tipo 2) se pueden observar en la Tabla 4.

**Tabla 4** Manifestaciones clínicas de la Diabetes Mellitus

|                                      | <b>Diabetes tipo 1</b> | <b>Diabetes tipo 2</b> |
|--------------------------------------|------------------------|------------------------|
| <b>Poliuria y sed</b>                | ++                     | +                      |
| <b>Debilidad o fatiga</b>            | ++                     | +                      |
| <b>Polifagia con pérdida de peso</b> | ++                     | -                      |
| <b>Visión borrosa recurrente</b>     | +                      | ++                     |
| <b>Vulvovaginitis o prurito</b>      | +                      | ++                     |
| <b>Neuropatía periférica</b>         | +                      | ++                     |
| <b>Enuresis nocturna</b>             | ++                     | -                      |
| <b>A menudo asintomática</b>         | -                      | ++                     |

(tomada de Gardner, D., Shoback, D. (2011))

## **CAPÍTULO III.- El Sistema Inmunológico**

### **3.1. La Inmunología**

La inmunología es una ciencia que se ha desarrollado de la mano de la microbiología. Es una ciencia biológica que estudia mecanismos fisiológicos de defensa. Dichos mecanismos consisten esencialmente en la identificación de lo extraño y su destrucción. La respuesta inmune se considera como la acción integrada de un gran número de mecanismos de defensa contra sustancias y agentes extraños. A las sustancias extrañas se les denomina antígenos y son los que desencadenan en el organismo una serie de eventos celulares que provocan la producción de los mecanismos de defensa. (Cardozo, M., López, A., Tamayo, O., 2019.)

El sistema inmunitario, compuesto por células, las moléculas que producen y los órganos que organizan esos componentes, se adaptó a lo largo de millones de años en respuesta a las infecciones producidas por microorganismos patógenos. Su papel esencial en el mantenimiento de la salud se basa en el reconocimiento y la eliminación o control de esos microorganismos extraños. El éxito de la función protectora del sistema inmunitario es su capacidad para distinguir los invasores extraños y peligrosos de los componentes propios. Además de sus contribuciones a la defensa del huésped, el sistema inmunitario participa en la prevención de neoplasias malignas mediante la vigilancia y el reconocimiento de células propias que expresan nuevos antígenos, y también en la resolución y reparación del daño tisular (Goldman, L., Schafer, A. Cecil., 2017).

El sistema inmunológico es extraordinariamente complejo y está integrado por diferentes órganos, tejidos, células y moléculas que tienen relaciones interdependientes muy estrechas para poder responder adecuadamente a los agentes extraños. De manera comprensible y simplificada se puede clasificar la inmunidad en natural, con la que nacemos, y específica, que se adquiere durante el crecimiento y adaptación al medio. Sus componentes más importantes son: la piel y mucosas, los órganos linfoides como las amígdalas, las adenoides, el bazo, el timo, los ganglios linfáticos existentes en el tejido pulmonar e intestinal; proteínas que están presentes en la sangre, como las inmunoglobulinas, que son los anticuerpos, y numerosas células leucocitarias, dentro de las cuales tienen una participación muy especial los linfocitos, además de numerosas sustancias producidas por estos órganos y células; por último, la estructura génica del sistema mayor de histocompatibilidad (SMH).



La función principal del sistema inmunológico, es proteger al organismo de la agresión de agentes extraños de cualquier tipo, como pueden ser virus, bacterias o moléculas no reconocidas como propias, es decir, que no integren su estructura biológica. (Ballester, J., Macías, C, 2003)

Generalmente se describe que el sistema inmunitario contiene un sistema inmunitario innato y un sistema inmunitario adaptativo. El primero proporciona la primera y rápida línea de defensa y la respuesta celular a un estímulo extraño. El segundo, que depende de la activación de la respuesta inmunitaria innata, desarrolla una respuesta más específica contra el microorganismo causal y genera una memoria respecto a este estímulo, y puede desencadenarse rápidamente en el caso de un nuevo encuentro con ese microorganismo (Goldman, L., Schafer, A. Cecil., 2017).

### **3.2. Inmunidad Innata**

Los mecanismos de respuesta inmune innata (inespecífica), representan la primera línea de defensa contra patógenos potenciales. (Cadavid, 2011)

La inmunidad innata está constituida por las barreras externas físicas y químicas proporcionadas por la piel y las mucosas y también incluye diversas defensas internas, como las sustancias antimicrobianas, las células natural killer, los fagocitos, la inflamación y la fiebre. La piel y las mucosas del cuerpo constituyen la primera línea de defensa contra los microorganismos patógenos. Estas estructuras actúan como barreras, tanto físicas como químicas, que evitan el ingreso de microorganismos patógenos y sustancias extrañas en el cuerpo, con el fin de prevenir enfermedades. Gracias a sus numerosas capas de células queratinizadas adosadas con firmeza entre sí, la capa epitelial externa de la piel, es decir, la epidermis, representa una excelente barrera física contra el ingreso de los microorganismos. Asimismo, la descamación periódica de las células epidérmicas ayuda a eliminar a los microbios adheridos a la superficie de la piel. Las bacterias rara vez penetran la superficie indemne de la piel sana. Si esta superficie sufre lesiones como cortes, quemaduras o punciones, entonces es posible el ingreso de los microorganismos patógenos a través de la epidermis, con invasión de los tejidos adyacentes o ingreso en el flujo sanguíneo para diseminarse hacia otros sectores del cuerpo.

La capa epitelial de las mucosas, que recubre las cavidades corporales, secreta un líquido denominado moco, que lubrica y humecta la superficie de la cavidad. La consistencia algo viscosa del moco le permite atrapar microbios y sustancias extrañas. En la mucosa que tapiza la nariz hay pelos cubiertos de moco que atrapan y filtran los microorganismos, el polvo y los contaminantes presentes en el aire inhalado. En la mucosa que recubre las vías respiratorias superiores hay cilios, que son proyecciones microscópicas de aspecto piloso, presentes en la superficie de las células epiteliales. El movimiento de barrido de estos cilios impulsa el polvo inhalado y los microorganismos atrapados en el moco hacia la garganta. La tos y los estornudos aceleran el movimiento del moco y sus patógenos atrapados fuera del cuerpo. La deglución del moco envía estos microorganismos hacia el estómago, donde el jugo gástrico los destruye. Otros líquidos producidos por diversos órganos también ayudan a proteger las superficies epiteliales de la piel y las mucosas. El aparato lagrimal de los ojos produce y secreta lágrimas en respuesta a irritantes. El parpadeo distribuye las lágrimas sobre la superficie del globo ocular, y la acción continua de lavado que ejercen estas lágrimas ayuda a eliminar los microorganismos diluidos y evita que se asienten sobre la superficie del ojo. Las lágrimas, a su vez, contienen lisozima, que es una enzima capaz de romper la pared celular de algunas bacterias. Además de hallarse en las lágrimas, también se encuentra lisozima en la saliva, el sudor, las secreciones nasales y los líquidos tisulares. La saliva producida por las glándulas salivales arrastra por lavado los microorganismos presentes en la superficie de los dientes y en la mucosa bucal, de la misma forma que las lágrimas en los ojos. El flujo de saliva reduce la colonización microbiana de la boca. La limpieza de la uretra gracias al flujo urinario retarda la colonización del aparato urinario. Las secreciones vaginales expulsan los microorganismos del cuerpo femenino. La defecación y el vómito también eliminan microorganismos. Por ejemplo, algunas toxinas microbianas, el músculo liso de los órganos inferiores del tubo digestivo se contrae con fuerza, y la diarrea resultante elimina rápidamente grandes cantidades de bacterias. Ciertas sustancias químicas también pueden contribuir a aumentar el grado de resistencia de la piel y las mucosas frente a la invasión microbiana. Las glándulas sebáceas de la piel secretan una sustancia oleosa denominada sebo, que forma una capa protectora sobre la superficie de la piel. Los ácidos grasos insaturados del sebo inhiben el crecimiento de algunas bacterias y hongos patógenos. La acidez de la piel (pH de 3 a 5) se debe, en parte, a la secreción de ácidos grasos y ácido

láctico. El sudor también contribuye a eliminar microorganismos de la superficie cutánea. El jugo gástrico, producido por las glándulas del estómago, es una mezcla de ácido clorhídrico, enzimas y moco. La elevada acidez del jugo (pH 1,2 a 3) le permite destruir gran cantidad de bacterias y la mayoría de las toxinas bacterianas. Las secreciones vaginales son algo ácidas, lo que evita el crecimiento bacteriano. Cuando los patógenos logran atravesar las barreras físicas y químicas impuestas por la piel y las mucosas, se enfrentan a una segunda línea de defensa: las sustancias antimicrobianas internas, los fagocitos, las células natural killer, la inflamación y la fiebre. (Tortora, G., Derrickson, B, 2011)

### **3.2.1. Sustancias antimicrobianas**

Existen cuatro tipos de sustancias antimicrobianas que inhiben el crecimiento de los microorganismos: interferones, complemento, proteínas fijadoras de hierro y proteínas antimicrobianas.

- Los linfocitos, los macrófagos y los fibroblastos infectados por virus producen proteínas llamadas interferones o IFN. Cuando las células infectadas liberan IFN, éstos difunden hacia las células vecinas no infectadas, donde inducen la síntesis de proteínas antivirales que interfieren en la replicación de los virus. Aunque los IFN no evitan la infección de las células por los virus, detienen su replicación. Los virus sólo causan enfermedades si son capaces de replicarse dentro de las células corporales. De esta manera, los IFN constituyen un importante mecanismo de defensa contra las infecciones por diversos tipos de virus. Las tres clases de IFN que existen son alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ) y gamma ( $\gamma$ ).
- Tanto en el plasma como sobre la membrana plasmática hay un grupo de proteínas inactivas en condiciones normales, que conforman el sistema del complemento. Cuando estas proteínas se activan, “complementan” o aceleran ciertas reacciones inmunitarias. El sistema del complemento provoca la citólisis (estallido) de los microorganismos, promueve la fagocitosis y contribuye al desarrollo de la respuesta inflamatoria.
- Las proteínas fijadoras de hierro inhiben el crecimiento de ciertas bacterias, al disminuir la cantidad de hierro disponible. Por ejemplo, existe la transferrina (en la sangre y los líquidos tisulares), la lactoferrina (en la leche, la saliva y el moco), la

ferritina (en el hígado, el bazo y la médula ósea roja) y la hemoglobina (en los eritrocitos).

- Las proteínas antimicrobianas son péptidos cortos, que poseen un amplio espectro de actividad antimicrobiana. Por ejemplo, la dermicidina (producida por las glándulas sudoríparas), las defensinas y las catelicidinas (producidas por los neutrófilos, los macrófagos y los epitelios) y la trombocidina (producida por las plaquetas). Además de destruir una amplia variedad de microorganismos, las proteínas antimicrobianas pueden atraer células dendríticas y mastocitos, que participan en las respuestas inmunitarias. Resulta interesante que los microorganismos expuestos a las proteínas antimicrobianas no parecen desarrollar resistencia, como sucede con frecuencia con los antibióticos (Tortora, G., Derrickson, B, 2011).

### **3.2.2. Células natural killer y fagocitos**

Cuando los microorganismos atraviesan la piel y las mucosas o superan la barrera de las proteínas antimicrobianas presentes en el plasma, el siguiente mecanismo inespecífico de defensa está constituido por los fagocitos y las células natural killer. Entre el 5 y el 10% de los linfocitos sanguíneos corresponden a células natural killer (NK), que también están presentes en el bazo, los ganglios linfáticos y la médula ósea roja. Las células NK carecen de las moléculas de membrana que identifican a los linfocitos B y T, pero son capaces de destruir una amplia variedad de células corporales infectadas y ciertas células tumorales. Las células NK atacan a cualquier célula del cuerpo que exprese en su membrana proteínas anómalas o extrañas.

La unión de las células NK a una célula diana, como una célula humana infectada, induce la liberación de gránulos con sustancias tóxicas por parte de estas células. Algunos gránulos contienen una proteína llamada perforina, que se inserta en la membrana plasmática de la célula diana y crea canales (perforaciones) en la membrana.

Como resultado, el líquido extracelular ingresa en la célula diana y promueve su estallido, en un proceso conocido como citólisis (kyto-, célula; y -lysis, disolución). Otros gránulos liberan granzimas, que son enzimas proteolíticas capaces de inducir la apoptosis o autodestrucción de la célula diana. Este proceso destruye las células infectadas, pero no a los

microorganismos presentes en su interior; los microorganismos liberados al exterior celular podrían estar intactos o no estarlo y son destruidos por los fagocitos.

Los fagocitos (phagéin, comer; y kyto, célula) son células especializadas que llevan a cabo el proceso de fagocitosis (osis-,proceso), que consiste en la ingestión de microorganismos u otras partículas, como detritos celulares. Los dos tipos principales de células fagocíticas son los neutrófilos y los macrófagos.

Cuando se produce una infección, los neutrófilos y los macrófagos migran hacia el área infectada. Durante la migración, los monocitos se agrandan y se transforman en macrófagos fagocíticos activos llamados macrófagos circulantes. Otros macrófagos, conocidos como macrófagos fijos, permanecen en tejidos específicos. Entre ellos se encuentran los histiocitos (macrófagos del tejido conectivo), las células reticuloendoteliales estrelladas o células de Kupffer en el hígado, los macrófagos alveolares en el pulmón, la microglia en el sistema nervioso y los macrófagos tisulares en el bazo, los ganglios linfáticos y la médula ósea roja. Además de ser uno de los mecanismos de defensa innata, la fagocitosis cumple una importante función en la inmunidad adaptativa (Tortora, G., Derrickson, B, 2011).

### **3.3. Inmunidad Adaptativa**

La capacidad del cuerpo de defenderse a sí mismo de agentes invasores específicos, como bacterias, toxinas, virus y tejidos extraños se denomina inmunidad adaptativa (específica). Las sustancias que se reconocen como extrañas y son capaces de iniciar una respuesta inmunitaria son los antígenos (Ag), que significa generador de anticuerpos.

Hay dos propiedades que diferencian la inmunidad adaptativa de la innata:

- Especificidad para una molécula extraña en particular (antígeno), que también incluye la distinción entre las moléculas propias y las ajenas.
- Memoria para la mayoría de los antígenos con que entra en contacto, de manera tal que ante un segundo encuentro se ponga en marcha una respuesta más rápida y de mayor intensidad. La rama de la ciencia que se encarga del estudio de las respuestas del cuerpo ante el desafío de un antígeno se llama inmunología (immun, exento; y lógos, estudio). El sistema inmunitario está compuesto por células y tejidos que se encargan de llevar a cabo la respuesta inmunitaria (Tortora, G., Derrickson, B, 2011).

La inmunidad adaptativa compromete linfocitos, los cuales reconocen antígenos mediante sus receptores variables y responden a ese reconocimiento activando una serie de eventos efectores que van desde la inducción de muerte en células propias alteradas y la liberación de factores de comunicación celular, hasta la secreción de anticuerpos que se unen con alta afinidad a los más diversos antígenos. Los linfocitos se originan en los órganos hematopoyéticos a partir de un progenitor linfoide. (Cadavid, 2011)

Los linfocitos llamados células B y células T, que se desarrollan en los órganos linfáticos primarios (médula ósea roja y timo), a partir de células madre pluripotenciales procedentes de la médula ósea roja. Las células B completan su maduración en la médula ósea roja, proceso que continúa durante toda la vida. Las células T se desarrollan a partir de células pre-T que migran desde la médula ósea roja hacia el timo, donde maduran. La mayoría de las células T se forman antes de la pubertad, pero continúan su maduración y abandonan el timo. Las células B y las células T reciben sus nombres en función del sitio donde maduran. En las aves, las células B maduran en un órgano denominado bolsa de Fabricio. Si bien este órgano no está presente en los seres humanos, el término célula B se mantiene y la letra B representa el equivalente de la bolsa, que es la médula ósea roja, el sitio donde maduran las células B humanas. Las células T reciben su nombre por el timo, donde maduran.

Antes de que las células T salgan del timo o de que las células B abandonen la médula ósea, desarrollan inmunocompetencia, que es la capacidad de otorgar las respuestas inmunitarias adaptativas. Esto significa que comienzan a sintetizar varias proteínas específicas, que se insertan en sus membranas plasmáticas. Algunas de estas proteínas funcionan como receptores antigénicos, es decir, como moléculas capaces de reconocer antígenos específicos (Tortora, G., Derrickson, B, 2011).

Hay dos tipos principales de células T maduras que abandonan el timo: las células T helper y las células T citotóxicas. Las células T helper también se conocen como células T CD4, lo que significa que además de los receptores antigénicos, sus membranas plasmáticas poseen una proteína denominada CD4. Las células T citotóxicas también se denominan células T CD8 porque sus membranas plasmáticas no sólo contienen receptores antigénicos, sino que además presentan proteínas CD8 (Tortora, G., Derrickson, B, 2011).

Existe dos tipos de inmunidad adaptativa: la celular y la humoral (mediada por anticuerpos). Ambos tipos requieren la presencia de antígenos. Un determinado anticuerpo puede unirse e

inactivar a un antígeno específico. Las células T helper colaboran en las respuestas inmunitarias, tanto celulares como humorales.

### **3.3.1. Inmunidad celular (mediada por células)**

Comienza con la activación de un reducido número de células T por acción de un antígeno específico. Una vez que se activó la célula T, ésta experimenta selección clonal.

La inmunidad celular es efectiva en particular contra:

- microorganismos patógenos intracelulares, como virus, bacterias u hongos que habitan en el interior de las células,
- algunas células cancerosas y
- tejidos extraños trasplantados.

De esta manera, la inmunidad celular siempre involucra el ataque de células contra células.

La selección clonal es el proceso por medio del cual un linfocito prolifera (se divide varias veces) y se diferencia (forma células más especializadas) en respuesta a un antígeno específico. El resultado de la selección clonal es la formación de un clon de células que pueden reconocer el mismo antígeno que el linfocito original. Algunas de las células de un clon de células T se convierten en efectoras, mientras que otras se convierten en células de memoria. Las células efectoras de un clon de células T producen respuestas inmunitarias que, en definitiva, logran eliminar al invasor. (Tortora, G., Derrickson, B, 2011)

#### **3.3.1.1. Activación de las células T**

En un momento determinado, la mayoría de las células T se encuentran en estado inactivo. Los receptores antigénicos presentes en la superficie de las células T, llamados receptores de células T (TCR, T-cell receptors), reconocen y se unen con fragmentos de antígenos extraños específicos, presentados en complejos de antígeno-MHC. Existen millones de células T diferentes; cada una con sus propios TCR únicos, que reconocen un complejo antígeno-MHC específico. Cuando un antígeno ingresa en el cuerpo, sólo unas pocas células T expresan los TCR capaces de reconocer y unirse al antígeno. El reconocimiento antigénico también involucra otras proteínas de superficie presentes en las células T, las proteínas CD4 o las CD8. Estas proteínas interactúan con los antígenos del MHC y ayudan a mantener el acoplamiento entre TCR y MHC, por lo que se denominan correceptores. El reconocimiento

antigénico a cargo de los TCR junto con las proteínas CD4 o CD8 es la primera señal de la activación de las células T. Una célula T sólo se activa si se une con el antígeno extraño y, en forma simultánea, recibe una segunda señal, en un proceso denominado coestimulación. Hay más de 20 coestimuladores, algunos de los cuales son citocinas, como la interleucina-2. Otros coestimuladores son pares de proteínas de la membrana plasmática, una situada en la superficie de la célula T y la segunda, en la superficie de la célula presentadora de antígenos, lo que permite que ambas células se adhieran entre sí durante cierto tiempo.

La necesidad de dos señales para activar una célula T se asemeja al arranque y a la conducción de un automóvil: cuando se introduce la llave correcta (antígeno) en el contacto (TCR) y se gira, el automóvil enciende (reconocimiento del antígeno específico), pero no puede moverse hasta que se desplaza la palanca de cambios a la posición de primera marcha (coestimulación). La necesidad de coestimulación impediría que las respuestas inmunitarias se desencadenen en forma accidental. Diversos coestimuladores pueden afectar la función de las células T activadas de diversas maneras, del mismo modo que al poner reversa en un automóvil, se produce un efecto diferente del que ocurre cuando se pone primera.

Asimismo, el reconocimiento (unión del antígeno al receptor) sin coestimulación conduce a un prolongado estado de inactividad llamado anergia, tanto en las células B como en las células T. Una vez que la célula T recibió estas dos señales (reconocimiento antigénico y coestimulación), se activa. La célula T activada experimenta selección clonal (Tortora, G., Derrickson, B, 2011).

### **3.3.1.2. Activación y selección clonal de las células T helper.**

La mayoría de las células T CD4 se diferencia en célula T helper, también conocida como célula T CD4. Las células T helper inactivas (en reposo) reconocen fragmentos de antígenos exógenos asociados con moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHC-II), presentes en la superficie de una CPA. Con la ayuda de la proteína CD4, la célula T helper y la CPA interactúan entre sí (reconocimiento antigénico), se desarrolla coestimulación y la célula T helper se activa.

Una vez activada, la célula T helper experimenta selección clonal, que conduce a la formación de un clon de células T helper activas y de células T helper de memoria. Pocas horas después de la coestimulación, las células T helper activas comienzan a secretar



diversas citocinas. Una citocina muy importante secretada por las células T helper es la interleucina-2 (IL-2), que es necesaria en casi todas las respuestas inmunitarias y es la principal desencadenante de la proliferación de la célula T. La IL-2 puede actuar como coestimuladora de las células T helper y las células T citotóxicas en reposo y promueve la activación y la proliferación de las células T, las células B y las células natural killer. Algunas acciones de la interleucina-2 representan un buen ejemplo de un sistema beneficioso de retroalimentación positiva. La activación de una célula T helper hace que ésta empiece a secretar IL-2, que a su vez actúa de manera autocrina a través de la unión a los receptores de IL-2 en la membrana plasmática de la célula que la secretó. Un efecto de esta unión es la estimulación de la división celular.

A medida que las células T helper proliferan, producen un efecto de retroalimentación positiva, ya que secretan más IL-2 que estimula aún más la división celular. La IL-2 también puede actuar en forma paracrina a través de la unión a receptores de IL-2 en las células T helper, las células T citotóxicas o las células B circundantes. Si alguna de estas células vecinas ya se había unido con una copia del mismo antígeno, la IL-2 actúa como coestimulador. Las células T helper de memoria de un clon de células T helper no son células activas. No obstante, si el mismo antígeno vuelve a ingresar en el cuerpo en el futuro, las células T helper de memoria pueden proliferar con rapidez y diferenciarse en un mayor número de células T helper activas y de memoria (Tortora, G., Derrickson, B, 2011).

### **3.3.1.3. Activación y selección clonal de las células T citotóxicas**

La mayoría de las células T se diferencia en células T citotóxicas, también denominadas células T CD8. Las células T citotóxicas reconocen antígenos extraños combinados con moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (MHC-I) en la superficie de:

- células corporales infectadas por microorganismos,
- algunas células tumorales y
- células de un trasplante.

El reconocimiento requiere las proteínas TCR y CD8 para mantener el acoplamiento con el MHC-I. Después del reconocimiento antigénico, se produce la coestimulación. Para activarse, las células T citotóxicas deben recibir una coestimulación, representada por

interleucina-2 u otras citocinas producidas por las células T helper activas que ya se habían unido a copias del mismo antígeno. Las células T helper se activan en presencia de antígenos asociados con moléculas del MHC-II. En consecuencia, la activación máxima de las células T citotóxicas requiere la presentación del antígeno asociado, tanto con moléculas del MHC-I como del MHC-II. (Tortora, G., Derrickson, B, 2011)

#### **3.3.1.4. Las células T citotóxicas activadas experimentan selección clonal.**

El resultado es la formación de un clon de células T citotóxicas, compuesto por células T citotóxicas activas y células T citotóxicas de memoria. Las células T citotóxicas activas atacan a otras células corporales infectadas por el antígeno. Las células T citotóxicas de memoria no atacan células corporales infectadas, sino que pueden proliferar rápidamente y diferenciarse en más células T citotóxicas activas y células T citotóxicas, si el mismo antígeno ingresa en el cuerpo en el futuro (Tortora, G., Derrickson, B, 2011).

#### **3.3.1.5. Eliminación de invasores**

En la respuesta inmunitaria celular, las células T citotóxicas son como verdaderos soldados que marchan hacia el frente de batalla. Éstas abandonan los tejidos y órganos linfáticos secundarios y migran en busca de las células diana infectadas, las células cancerosas y células trasplantadas, para su destrucción. Las células T citotóxicas reconocen y se unen a las células diana. Luego, las células T citotóxicas le dan un “golpe mortal” a las células diana, lo que las destruye. Las células T citotóxicas se encargan de la eliminación de cualquier célula del cuerpo que se encuentre infectada, de manera muy similar a como lo hacen las células natural killer. La diferencia principal entre ambas es que las células T citotóxicas tienen receptores específicos para un microorganismo en particular, de manera que son capaces de eliminar sólo aquellas células diana infectadas por un tipo de microorganismo determinado; por su parte, las células natural killer pueden matar a una amplia variedad de células del cuerpo infectadas por microorganismos. Las células T citotóxicas cuentan con dos mecanismos principales, a través de los cuales eliminan las células infectadas.

- Las células T citotóxicas utilizan sus receptores de superficie para reconocer y unirse a las células diana que presentan antígenos microbianos en su superficie. Luego, las

células T citotóxicas secretan granzimas, que son enzimas proteolíticas que desencadenan el mecanismo de apoptosis. Una vez que la célula infectada se destruye, los fagocitos eliminan los microorganismos liberados.

- De manera alternativa, las células T citotóxicas se unen con las células corporales infectadas y liberan dos proteínas de sus gránulos: perforina y granulisina. La perforina se inserta en la membrana plasmática de la célula diana y crea canales.

Como consecuencia, el líquido extracelular fluye hacia el interior de esta célula diana y se produce su citólisis (estallido). Otros gránulos de las células T citotóxicas liberan granulisina, que ingresa a la célula través de canales y destruye los microorganismos, al perforar sus membranas. Las células T citotóxicas también pueden destruir las células infectadas a través de la liberación de una molécula tóxica, la linfoxina, que activa enzimas en la célula diana responsables de la fragmentación de su DNA y de su muerte.

Asimismo, las células T citotóxicas secretan interferón gamma, que atrae y activa a las células fagocíticas, y factor inhibidor de la migración de macrófagos, que inhibe la migración de los fagocitos desde el sitio de infección. Luego de separarse de la célula diana, las células T citotóxicas pueden ir en busca de otras células diana para destruirlas (Tortora, G., Derrickson, B, 2011).

### **3.3.2. Inmunidad humoral (mediada por anticuerpos)**

Las células B se diferencian en células plasmáticas (plasmocitos), que sintetizan y secretan proteínas específicas llamadas anticuerpos (Ac) o inmunoglobulinas. La respuesta se produce fundamentalmente contra antígenos extracelulares, como virus, bacterias u hongos localizados en los líquidos corporales, fuera de las células. La inmunidad humoral recibe ese nombre porque compromete anticuerpos que se unen con antígenos en humores o líquidos corporales (como sangre y linfa). En la mayoría de los casos, cuando un antígeno específico ingresa por primera vez en el cuerpo, sólo un pequeño grupo de linfocitos tiene los receptores antigénicos correctos para responder. Este pequeño grupo está constituido por unas pocas células T helper, células T citotóxicas y células B. En función de su localización, un antígeno determinado puede desencadenar ambos tipos de respuestas inmunitarias adaptativas, porque cuando un antígeno específico invade el cuerpo, suele haber numerosas copias de ese antígeno diseminadas por todos los tejidos y los líquidos corporales. Algunas

copias del antígeno pueden identificarse dentro de las células corporales (lo que induce una respuesta inmunitaria celular a cargo de células T citotóxicas), mientras que otras copias del antígeno podrían hallarse en el líquido extracelular (y desencadenar una respuesta inmunitaria mediada por anticuerpos a cargo de las células B). En consecuencia, las respuestas inmunitarias celular y humoral con frecuencia operan juntas para eliminar el gran número de copias de un antígeno específico del cuerpo.

Cuando un antígeno específico ingresa en el cuerpo, suele haber muchas copias de él en todos los tejidos y los líquidos corporales. Las numerosas copias del antígeno superan, en un principio, el pequeño número de células T helper, células T citotóxicas y células B que poseen los receptores antigénicos correctos para responder a ese antígeno. En consecuencia, cada vez que estos linfocitos encuentran una copia del antígeno y se exponen a los factores estimuladores, experimentan una selección clonal. La selección clonal es el proceso por medio del cual un linfocito prolifera (se divide) y se diferencia (se transforma en una célula muy especializada), en respuesta a un antígeno específico. El resultado de la selección clonal es la formación de una población de células idénticas denominadas clones, con igual capacidad para reconocer el mismo antígeno que el linfocito original. Antes de la primera exposición a un antígeno determinado, sólo unos pocos linfocitos pueden reconocerlo, pero una vez que se pone en marcha la selección clonal, miles de linfocitos adquieren la capacidad de responder contra ese antígeno. La selección clonal de los linfocitos se desarrolla en los órganos y los tejidos linfáticos secundarios. La inflamación de las amígdalas o de los ganglios linfáticos cervicales que pudo experimentar la última vez que estuvo enfermo tiene muchas probabilidades de haber sido generada por selección clonal de linfocitos que participaban en la respuesta inmunitaria. Un linfocito que experimenta selección clonal origina dos tipos principales de células en el clon: células efectoras y células de memoria. Las miles de células efectoras presentes en un clon de linfocitos desarrollan respuestas inmunitarias que, por último, conducen a la destrucción o a la inactivación del antígeno. Las células efectoras incluyen células T helper activas, que forman parte del clon de células T helper, células T citotóxicas activas, que forman parte del clon de células T citotóxicas, y células plasmáticas, que forman parte del clon de células B. La mayor parte de las células efectoras muere una vez completada la respuesta inmunitaria.

Las células de memoria no participan activamente en la respuesta inmunitaria inicial contra el antígeno. No obstante, si el mismo antígeno vuelve a ingresar en el cuerpo en el futuro, las miles de células de memoria de un clon de linfocitos están disponibles para desencadenar una reacción mucho más rápida que la generada durante la primera invasión. Las células de memoria responden contra el antígeno a través de la proliferación y la diferenciación en células efectoras y de memoria, cuyo número se incrementa en forma significativa. En consecuencia, la segunda respuesta al antígeno suele ser tan rápida y potente que el antígeno se destruye antes de provocar signos o síntomas de la enfermedad. Las células de memoria pueden ser T helper, que forman parte del clon de las células T helper; T citotóxicas, que forman parte del clon de células T citotóxicas, o células B, que integran el clon de células B. La mayor parte de las células de memoria no muere al final de una respuesta inmunitaria, sino que posee una vida media prolongada (a menudo, de décadas). Todas las células B de un mismo clon secretan un sólo tipo de anticuerpo idéntico al receptor antigénico expresado por la célula B que respondió al antígeno en forma inicial. Cada antígeno específico sólo activa las células B predestinadas (por la combinación de segmentos génicos que presenta) a secretar anticuerpos específicos contra ese antígeno. Los anticuerpos producidos por un clon de células plasmáticas ingresan en la circulación, donde forman complejos antígeno anticuerpo con el antígeno que inició su producción (Tortora, G., Derrickson, B, 2011).

**Tabla 5 Participación de las citocinas en las respuestas inmunitarias**

| CITOCINA   | ORIGEN Y FUNCIONES   |
|--|--|
| <b>Interleucina-1 (IL-1)</b>                               | Producida por macrófagos; promueve la proliferación de las células T helper; actúa a nivel del hipotálamo para provocar fiebre.                            |
| <b>Interleucina-2 (IL-2)</b>                               | Secretada por las células T helper; coestimula la proliferación de las células T helper, las células T citotóxicas y las células B; activa las células NK. |
| <b>Interleucina-4 (IL-4)</b><br><b>(Factor estimulante</b> | Producida por las células T helper; coestimuladora de las células B; induce a las células plasmáticas a secretar anticuerpos IgE;                          |

|   |  |
|---|--|
| <b>de células B)</b>                                      | promueve el crecimiento de las células T.  |
| <b>Interleucina-5 (IL-5)</b>                              | Producida por algunas células T helper y mastocitos; coestimuladora de las células B; induce a las células plasmáticas a secretar anticuerpos IgA.   |
| <b>Interleucina 6 (IL-6)</b>                              | Producida por las células T helper; estimula la proliferación de las células B, la diferenciación de las células B en plasmocitos y la secreción de anticuerpos por las células plasmáticas.   |
| <b>Factor de necrosis tumoral (TNF)</b>                   | Producido fundamentalmente por los macrófagos; estimula la acumulación de neutrófilos y macrófagos en el sitio inflamado e induce la destrucción de los microorganismos.   |
| <b>Interferones (IFN)</b>                                 | Producidos por células infectadas por virus para inhibir la replicación viral en la células no infectadas; activan las células T citotóxicas y las células natural killer; inhiben el crecimiento celular y la formación de algunos tumores. |
| <b>Factor inhibidor de la migración de los macrófagos</b> | Secretado por las células T citotóxicas; evita que los macrófagos abandonen el sitio de la infección.  |

(tomada de (Tortora, G., Derrickson, B, 2011))

### 3.3.2.1. Anticuerpos

Un anticuerpo (Ac) es capaz de combinarse específicamente con el epítipo del antígeno que estimuló su producción. La estructura del anticuerpo concuerda con su antígeno de la misma forma en que lo hace una cerradura con su llave. Los anticuerpos pertenecen a un grupo de glucoproteínas llamadas globulinas, que también se conocen como inmunoglobulinas (Ig). La mayoría de los anticuerpos contiene cuatro cadenas polipeptídicas. Dos de estas cadenas son idénticas entre sí y se denominan cadenas pesadas (H); cada una de ellas está formada por alrededor de 450 aminoácidos. Cada cadena polipeptídica presenta ramificaciones constituidas por pequeñas cadenas de hidratos de carbono. Las otras dos cadenas polipeptídicas, también idénticas entre sí, se denominan cadenas livianas (L), y están

formadas por 220 aminoácidos cada una. Un enlace disulfuro (S-S) une cada cadena liviana con una cadena pesada. A su vez, dos enlaces disulfuro conectan la porción central de ambas cadenas pesadas; esta región del anticuerpo, que presenta gran flexibilidad, es la llamada región bisagra. Como los “brazos” de los anticuerpos pueden moverse un poco con la flexión de la región bisagra, los anticuerpos pueden asumir la forma de T o de Y. Más allá de la región bisagra, una parte de cada cadena pesada forma el tallo de la inmunoglobulina.

Dentro de las cadenas H y L se diferencian dos regiones. Los extremos de las cadenas H y L, denominados regiones variables (V), constituyen los sitios de unión a los antígenos. La región variable, que es diferente en cada tipo de anticuerpo, es la porción del anticuerpo que se encarga de reconocer a un antígeno en particular y de unirse a él específicamente. Debido a que la mayoría de los anticuerpos presenta dos sitios de unión para antígenos, se dice que son bivalentes. La flexibilidad de la región bisagra de los anticuerpos permite que se unan en forma simultánea a dos epítopos distanciados entre sí, por ejemplo, sobre la superficie de un microorganismo. El resto de las cadenas H y L, que constituye la región constante (C), es casi idéntica en todos los anticuerpos de la misma clase y es responsable del tipo de reacción antígeno-anticuerpo que se lleva a cabo. Sin embargo, la región constante de la cadena H difiere entre los tipos de anticuerpos, y su estructura sirve para distinguir cinco clases de anticuerpos diferentes, denominados IgG, IgA, IgM, IgD e IgE. Cada tipo de anticuerpo presenta una estructura química distintiva y una función biológica específica. Puesto que aparecen primero y presentan una vida media relativamente corta, los anticuerpos IgM son indicadores de infección reciente. En un paciente enfermo, es posible sugerir el microorganismo responsable, mediante la detección de niveles elevados de anticuerpos IgM específicos contra ese microorganismo en particular. La resistencia del feto y el recién nacido a las infecciones se basa principalmente en los anticuerpos IgG maternos capaces de atravesar la placenta antes del nacimiento y en los anticuerpos IgA que se secretan por medio de la leche materna, después del nacimiento. (Tortora, G., Derrickson, B, 2011)

Las cinco clases de inmunoglobulinas difieren en cuanto a sus funciones, pero todas actúan de alguna manera a través de la inactivación de los antígenos. Entre las acciones de los anticuerpos se pueden citar las siguientes:

- Neutralización del antígeno.- La reacción entre un antígeno y un anticuerpo bloquea o neutraliza algunas toxinas bacterianas y evita la adhesión de algunos virus a las células corporales.
- Inmovilización bacteriana.- Si los anticuerpos se forman contra antígenos presentes en los cilios o flagelos de bacterias móviles, la reacción antígeno-anticuerpo puede inhibir la motilidad de la bacteria, lo que limitaría su diseminación hacia los tejidos vecinos.
- Aglutinación y precipitación de antígenos. Como los anticuerpos presentan dos o más sitios de unión para los antígenos, la reacción antígeno-anticuerpo puede producirse con varios microorganismos patógenos distintos en forma cruzada y producir aglutinación (agrupamiento) de ellos. Las células fagocíticas ingieren los microorganismos aglutinados con mayor facilidad. Asimismo, los antígenos solubles pueden precipitar al reaccionar en forma cruzada con los anticuerpos y ser más susceptibles a la fagocitosis.
- Activación del complemento.- Los complejos antígeno-anticuerpo activan la vía clásica del sistema del complemento.
- Facilitación de la fagocitosis.- La región axial del anticuerpo actúa como una “bandera” que atrae a los fagocitos, una vez que los antígenos se unieron a la región variable del anticuerpo. De esta manera, se facilita la actividad de los fagocitos, ya que se inducen la aglutinación y la precipitación de los antígenos y la activación del sistema del complemento; además, se cubren los microorganismos para que sean más susceptibles a la fagocitosis (Tortora, G., Derrickson, B, 2011).

**Tabla 6** Clases de inmunoglobulinas (Ig)

| Nombre y Estructura | Características y Funciones   |
|---------------------|---|
| <b>IgG</b>          | La más abundante, cerca del 80% de todos los anticuerpos presentes en la sangre; se localiza en la sangre, la linfa y el intestino; estructura monomérica (una sola unidad). Confiere protección contra bacterias y virus, a través de la estimulación de la fagocitosis, la neutralización de toxinas y la activación del sistema del complemento. Es la única clase de anticuerpos capaz de atravesar la placenta desde la madre hacia el |



|            |   |
|------------|---|
|            | feto y le confiere al recién nacido una protección inmunitaria considerable.  |
| <b>IgA</b> | Se encuentra en forma predominante en el sudor, las lágrimas, la saliva, el moco, la leche materna y las secreciones digestivas. Se halla en pequeñas cantidades en la sangre y la linfa. Constituye entre el 10 y el 15% de los anticuerpos circulantes en la sangre; se presenta en forma de monómeros y dímeros (dos unidades). Los niveles disminuyen en situaciones de estrés, de manera que la resistencia a las infecciones también se reduce. Provee protección local, en las mucosas, contra virus y bacterias.  |
| <b>IgM</b> | Comprende alrededor del 5 al 10% de todos los anticuerpos circulantes en la sangre; también está presente en la linfa. Circula en forma de pentámeros (cinco unidades) y es la primera clase de anticuerpos que secretan las células plasmáticas, en respuesta a la exposición inicial a un antígeno. Activa el sistema del complemento y provoca aglutinación y lisis microbiana. También se presenta en forma monomérica sobre la superficie de las células B, donde cumple funciones de receptor antigénico. En el plasma, los anticuerpos anti-A y anti-B pertenecientes al sistema ABO de grupos sanguíneos, que se unen a los antígenos A y B durante transfusiones sanguíneas no compatibles, también representan anticuerpos de tipo IgM. |
| <b>IgD</b> | Se encuentran principalmente en la superficie de las células B como receptores antigénicos, donde se presentan como monómeros; participan en la activación de las células B. Representan cerca del 0,2% de los anticuerpos sanguíneos.  |
| <b>IgE</b> | Menos del 0,1% de los anticuerpos en la sangre; se encuentran en su forma monomérica; se localizan sobre los mastocitos y los basófilos. Participan en las reacciones alérgicas y de hipersensibilidad; confieren protección contra los helmintos.  |

(tomada de (Tortora, G., Derrickson, B, 2011))

### **3.4. Memoria inmunitaria**

Una característica distintiva de las respuestas inmunitarias es la memoria inmunitaria para antígenos específicos que iniciaron una respuesta inmunitaria en el pasado. La memoria inmunitaria se basa en la presencia, durante un período prolongado, de anticuerpos y linfocitos de vida larga, que se originan durante la selección clonal de las células B y T que entran en contacto con el antígeno. Las respuestas inmunitarias, celulares o humorales, se desarrollan con mayor rapidez e intensidad después de la segunda exposición u otra posterior a un antígeno, en comparación con la primera exposición. En un principio, sólo unas pocas células tienen la especificidad correcta para responder, de manera que la respuesta inmunitaria puede tardar varios días hasta alcanzar su máxima intensidad. Como se generan miles de células de memoria después del encuentro inicial con un antígeno, la próxima vez que el antígeno se presente, las células de memoria pueden proliferar y diferenciarse en células T helper, células T citotóxicas o células plasmáticas, en sólo algunas horas.

Una forma de medir la memoria inmunitaria es mediante el título de anticuerpos, es decir, la concentración sérica de anticuerpos. Luego del contacto inicial con un antígeno, durante varios días no se detectan anticuerpos. A continuación, se identifica un incremento lento del título de anticuerpos: primero IgM y después IgG, seguido por una disminución gradual. Esto se conoce como respuesta primaria.

Las células de memoria pueden permanecer durante décadas. Cada nuevo encuentro con el mismo antígeno produce una proliferación rápida de estas células. Después de varios encuentros, el título de anticuerpos asciende a valores mucho mayores que los alcanzados durante la respuesta primaria y se encuentran, fundamentalmente, anticuerpos de tipo IgG. Esta respuesta, más acelerada e intensa, se denomina respuesta secundaria. Los anticuerpos producidos durante la respuesta secundaria presentan una afinidad aún mayor por el antígeno que los producidos durante la respuesta primaria y son, por lo tanto, más eficaces a la hora de neutralizar el antígeno. Las respuestas primarias y secundarias se desarrollan en el contexto de una infección microbiana. Cuando una persona se recupera de una infección sin tratamiento antibiótico, generalmente puede considerarse que el cuerpo implementó una respuesta inmunitaria primaria. Si el mismo microorganismo apareciera otra vez, la respuesta secundaria podría ser tan rápida que dicho microorganismo sería destruido aún

antes de que apareciera algún signo o síntoma clínico de la infección. La memoria inmunitaria constituye la base de la inmunización, mediante vacunas contra ciertas enfermedades. Cuando un individuo recibe una vacuna, que puede estar elaborada con microorganismos enteros atenuados (debilitados) o muertos, o con subunidades de ellos, las células B y las células T se activan. Así, en caso de enfrentarse con el patógeno vivo con capacidad infecciosa, el cuerpo iniciará una respuesta secundaria (Tortora, G., Derrickson, B, 2011).

### **3.5. Autorreconocimiento y Autotolerancia**

Para funcionar en forma adecuada, las células T deben ser capaces de reconocer las propias proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), proceso conocido como Autorreconocimiento. También deben carecer de reactividad frente a fragmentos peptídicos de las proteínas propias, condición denominada autotolerancia. Las células B también presentan autotolerancia.

La pérdida de esta tolerancia conduce al desarrollo de las enfermedades autoinmunitarias. Las células pre-T en el timo desarrollan la capacidad de auto-reconocimiento por selección positiva. A través de este proceso, algunas de las células pre-T expresan receptores de células T (TCR) que interactúan con moléculas propias del MHC, presentes sobre las células epiteliales de la corteza tímica. Debido a esta interacción, las células T son capaces de reconocer partes de algún complejo antígeno-MHC. Estas células T inmaduras sobreviven. Otras células T inmaduras fracasan en la interacción con las células epiteliales del timo y no son capaces de reconocer las moléculas propias del MHC, por lo que experimentan apoptosis. El desarrollo de la autotolerancia se lleva a cabo mediante un proceso de eliminación, llamado selección negativa, que consiste en la interacción de las células T con las células dendríticas localizadas en la unión entre la corteza y la médula del timo. A través de este proceso, las células T que presentan receptores capaces de reconocer fragmentos peptídicos u otros antígenos propios se eliminan o se inactivan. Las células T seleccionadas para sobrevivir no responden a los antígenos propios, que son fragmentos de moléculas presentes en el cuerpo en condiciones normales. La selección negativa requiere tanto deleción como anergia. En la deleción, las células T autoreactivas mueren por apoptosis, mientras que en la anergia las células permanecen viables, pero son incapaces de responder a

la estimulación antigénica. Sólo entre el 1 y el 5% de las células T inmaduras presentes en el timo reciben las señales adecuadas para evitar la apoptosis durante la selección positiva, y también durante la selección negativa, y superan estas pruebas como células T maduras inmunocompetentes. Cuando las células T emergen del timo, todavía pueden llegar a encontrar una proteína que no reconocen; en esos casos, también pueden volverse anérgicas en ausencia de coestimulador. La delección de las células T autorreactivas también puede producirse luego de que abandonaron el timo.

Las células B también desarrollan tolerancia a través de delección y anergia. A medida que las células B se desarrollan en la médula ósea, las que presentan receptores antigénicos capaces de reconocer antígenos propios comunes (como las moléculas del MHC o antígenos de los grupos sanguíneos) se eliminan. Sin embargo, una vez que las células B se liberan a la sangre, la anergia parece ser el principal mecanismo responsable de impedir que las células B respondan ante la presencia de proteínas propias. Cuando las células B se encuentran con un antígeno que no está asociado con una célula presentadora de antígenos, generalmente no se presenta la señal coestimuladora necesaria. En ese caso, la célula B es propensa a volverse anérgica (inactiva), en lugar de activarse (Tortora, G., Derrickson, B, 2011).

## **CAPÍTULO IV.- Respuesta Autoinmune.**

### **4.1. Multifactorialidad de la Autoinmunidad**

Aunque la rotura de la auto-tolerancia parece ser un paso patogénico fundamental en la aparición de enfermedades autoinmunes, la autoinmunidad es un evento multifactorial. De manera específica, se ha mostrado que los defectos de moléculas relacionadas con apoptosis de células dendríticas del timo altera la delección clonal central. Asimismo, en la periferia, defectos similares sobre moléculas de células T-APC pueden evitar la apoptosis de células T autorreactivas. Como quiera que sea, es difícil considerar estos defectos generales como la causa de trastornos específicos.

Además, la ignorancia clonal de células T no puede mantenerse si antígenos no expuestos al sistema inmunitario se liberan hacia la sangre, o si epítomos crípticos de antígenos que nunca han sido reconocidos por el sistema inmunitario se presentan a células T para reconocimiento. Los defectos de supresión activa (disfunción de T regs, regulación descendente de CTLA-4), la desviación inmunitaria (desequilibrio TH1/TH2), y los defectos de tolerancia de células B, pueden estar involucrados en la patogenia de enfermedades autoinmunes. No se entiende por completo cómo y por qué ocurre en pérdida de la autotolerancia inmunitaria. Parecen requerirse factores tanto genéticos como ambientales (Gardner, D., Shoback, D., 2019).

### **4.2. Factores Genéticos en la Autoinmunidad presente en la Diabetes Mellitus**

#### **Tipo 1**

Estudios epidemiológicos demuestran que la susceptibilidad a casi todas las enfermedades autoinmunes tiene un componente genético importante. En la DMT1 hay una clara relación entre la raza y la susceptibilidad a enfermedad: la incidencia es aproximadamente 40 veces más alta en Finlandia que en Japón. Estudios de familias también demuestran un fuerte componente genético subyacente.

El riesgo durante toda la vida de presentar este tipo de diabetes en la población general de Estados Unidos es de 0.4%, mientras que en familiares de diabéticos el riesgo es considerablemente más alto (4% para padres, 5 a 7% para hermanos, 20% para hermanos idénticos respecto a HLA, 25 a 40% para gemelos monocigotos).

El modelo de herencia de trastornos autoinmunes es complejo. Esos trastornos son poligénicos; surgen a partir de la segregación independiente de varios genes. El marcador genético más constante para enfermedades autoinmunes hasta la fecha es el genotipo de MHC. Al considerar de nuevo la susceptibilidad genética hasta 95% de los caucásicos que la presentan expresa los alelos del HLA DR3 o DR4 del complejo MHC, en comparación con aproximadamente 40% de los individuos normales. Los sujetos heterocigóticos tanto para DR3 como para DR4 tienen el riesgo más alto. Se ha mostrado que el genotipo DQ más que el DR es un marcador de susceptibilidad más específico, y que la asociación de ambos marcadores se debe al hecho de que son productos de genes en desequilibrio de ligamento. Hoy en día estos genes son marcadores genéticos definidos para esta patología.

Se ha mostrado que los polimorfismos de las moléculas DQ son cruciales para el reconocimiento con alta afinidad de autoantígenos (por ejemplo, antígenos de células de los islotes) por TCR. El análisis de la estructura de HLA-DQ sugiere que la falta de ácido aspártico en la posición 57 (Asp57) en la cadena DQ  $\beta$  permite que el autoantígeno (péptido procesado) encaje mejor en el surco de unión a antígeno formado por esta molécula. Por el contrario, la presencia de Asp57 permite la formación de un puente salino con una arginina conservada en la posición 76 en la cadena DQ  $\alpha$ , lo que impide la adaptación del péptido inmunogénico reconocido por el TCR. Varias enfermedades autoinmunes se han enlazado con genes HLA-DQ $\beta$ 1, entre ellas la DMT1, la enfermedad celiaca, el penfigoide ampollar, hepatitis autoinmune e insuficiencia ovárica prematura, y la estructura de la molécula de DQ $\beta$ 1 quizá sea la razón de la susceptibilidad aumentada (Gardner, D., Shoback, D., 2019).

### **4.3. Factores Ambientales en la Autoinmunidad**

Los factores ambientales también desempeñan un papel crucial en la patogenia de enfermedad autoinmune. La evidencia más fuerte para esta declaración proviene de estudios de gemelos monocigóticos, que muestran que los índices de concordancia para trastornos autoinmunes son imperfectos (nunca de 100%). Como se mencionó, en la DMT1, los gemelos idénticos muestran concordancia de menos de 50%.

Los factores ambientales que se cree que tienen mayor influencia sobre la aparición de enfermedad son agentes infecciosos, dieta y toxinas.

En la DMT1, se ha sospechado fuertemente de virus. Hasta 20% de los niños con infección prenatal por rubéola presenta esta patología. Los niños con rubéola congénita también tienen aumento de la incidencia de otros trastornos autoinmunes, entre ellos tiroiditis y disgamaglobulinemia. Los mecanismos mediante los cuales estos agentes patógenos pueden inducir respuestas autoinmunes son mimetismo molecular y lesión directa de tejido. La hipótesis del mimetismo molecular sugiere que las respuestas inmunitarias dirigidas hacia agentes infecciosos pueden mostrar reacción cruzada con antígenos propios, lo que causa destrucción de tejido o de órgano. Se encuentra apoyo para este concepto en síndromes clínicos bien conocidos, como la fiebre reumática (las respuestas inmunitarias dirigidas contra proteína M estreptocócica parecen mostrar reacción cruzada con miosina cardíaca, lo que induce miocarditis clínica). En la diabetes autoinmune, el ejemplo mejor estudiado de imitación molecular es la proteína P2-C del virus Coxsackie B4. El virus Coxsackie B4 también ha quedado implicado desde el punto de vista epidemiológico en la aparición de DMT1. Hay notoria similitud de la secuencia de aminoácidos entre la proteína viral P2-C y la enzima ácido glutámico descarboxilasa (GAD) que se encuentra en las células  $\beta$  pancreáticas. Persisten las controversias respecto a la importancia de la dieta en la aparición de enfermedad autoinmune. En varios estudios epidemiológicos se ha observado una asociación entre exposición temprana a proteínas de leche de vaca y el riesgo de DMT1. Por ejemplo, en un estudio se demostró que la inmunidad primaria a la insulina es inducida durante la lactancia por exposición oral a insulina de leche de vaca, pero aún se desconoce la importancia de esta observación. Por otro lado, se han administrado por vía oral antígenos seleccionados (desde albúmina sérica bovina hasta insulina porcina) a ratones con un amplio espectro de trastornos autoinmunes, incluso ratones diabéticos no obesos (NOD), con resultados favorables. Esos datos en ratones fueron tan persuasivos que se han efectuado estudios de tolerancia por vía oral en seres humanos, o están en proceso. Desafortunadamente, los resultados de estudios ya completados sobre otras enfermedades autoinmunes han sido desalentadores. En estudios de Diabetes Prevention Trial (DPT-1 y 2) y el European Diabetes Nicotinamide Intervention Trial, con asignación al azar, controlados, diseñados para retrasar o prevenir DMT1, no se ha logrado mostrar un efecto de tratamiento. Sin embargo, no debe concluirse que es imposible retrasar o prevenir la DMT1; más bien, pueden requerirse más pruebas de intervenciones o combinaciones de terapias más potentes,

guiadas por mejor entendimiento de la inmunopatogénesis de la enfermedad, para demostrar atenuación o aminoración del proceso inmunitario destructivo que lleva a DMT1 (Gardner, D., Shoback, D., 2019).



## **CAPÍTULO V.- Inmunogenética de la Diabetes Mellitus Tipo 1.**

### **5.1. Aspectos Autoinmunitarios de la Diabetes Mellitus Tipo 1.**

La mayor parte de los casos de DMT1 se produce por destrucción autoinmune de células  $\beta$  pancreáticas en un proceso que puede abarcar varios años. Esto da por resultado intolerancia a la glucosa y enfermedad clínica cuando casi todas las células  $\beta$  han quedado destruidas.

La destrucción se caracteriza por anticuerpos circulantes contra células  $\beta$  pancreáticas, y por infiltración masiva de linfocitos mononucleares hacia los islotes de Langerhans, mientras persisten células  $\beta$  pancreáticas. Los linfocitos desaparecen cuando ya no hay células  $\beta$ .

Aunque se dispone de insulina para terapia de reemplazo, la DMT1 persiste como un trastorno crónico de importantes repercusiones socioeconómicas, en especial porque afecta principalmente a jóvenes (Gardner, D., Shoback, D., 2019).

### **5.2. Respuesta autoinmune de la Diabetes Mellitus Tipo 1**

Los autoanticuerpos relacionados con la destrucción de células  $\beta$  pueden estar presentes hasta varios años antes del inicio clínico de enfermedad y, así, son excelentes marcadores del riesgo de enfermedad. Además, han servido como recursos importantes para identificar autoantígenos de células  $\beta$  pancreáticas de ser humano. Existe una proteína de células de los islotes de 64 kDa como la isoforma de menor tamaño de la enzima que sintetiza  $\gamma$ -aminobutirato (GABA): ácido glutámico descarboxilasa (GAD65). Este autoantígeno es reconocido por 70 a 80% de los sueros de prediabéticos y de pacientes con DMT1 recién diagnosticada. Un segundo componente del antígeno de 64kDa es una tirosina fosfatasa putativa, llamada IA-2. IA-2 que se reconoce en los sueros del 60 a 70% de los pacientes prediabéticos y con DMT1 recién diagnosticada. En conjunto, los autoanticuerpos contra GAD65 e IA-2 detectan a más de 90% de los individuos que presentan DMT1, y pueden usarse para detectar a personas en riesgo varios años antes del inicio clínico de la enfermedad.

Aunque las respuestas de autoanticuerpos contra la GAD65 no se detectan con facilidad, hay evidencia fuerte para sugerir que GAD65 es un importante autoantígeno de células T en el ratón NOD. Así, GAD65 es el blanco conocido más temprano de la respuesta de células T autoinmunitarias en el ratón NOD. La administración de la proteína en una forma

tolerogénica evita la enfermedad en ratones NOD. En contraste, la inducción de tolerancia a otros autoantígenos potenciales en este modelo (como la carboxipeptidasa H y hsp60) no evita la enfermedad.

El ratón NOD no presenta autoinmunidad a la molécula IA-2 y, así, se distingue por sí mismo de la enfermedad de seres humanos respecto a este antígeno blanco. La insulina es un tercer autoantígeno bien caracterizado en la DMT1. Pueden detectarse anticuerpos contra insulina en alrededor de 50% de los niños con DMT1 recién diagnosticada.

Clonas de células T específicas para insulina pueden transferir enfermedad en el ratón NOD. Más aún, la administración de insulina entera, cadena  $\beta$  de insulina, o un epítipo péptido de insulina en una forma tolerogénica puede proteger contra enfermedad en ratones NOD. Dado que los animales que reciben insulina o cadena B de insulina siguen teniendo insulitis intranslote, en contraste con ratones NOD jóvenes tratados con GAD65 de una manera tolerogénica, se ha sugerido que la reactividad a la insulina es más distal en la progresión de la enfermedad. Proteínas adicionales, pero menos bien caracterizadas, han quedado implicadas como blancos de autoanticuerpos en la DMT1 en seres humanos.

Los autoanticuerpos, aunque son buenos marcadores de enfermedad, no parecen estar involucrados de manera directa en la destrucción de células  $\beta$  pancreáticas. La transferencia adoptiva de diabetes a ratones NOD con inmunodeficiencia combinada espontánea (NODSCID) que carecen de células B, puede estar mediada por células T solas. Sin embargo, dado que los ratones NOD con deficiencia de células  $\beta$  no presentan enfermedad, es posible que los linfocitos B funcionen como APC importantes en el islote para perpetuar una respuesta autoinmune continua y, así, son esenciales para la presentación de antígenos raros como GAD65 e IA-2.

Se detectan respuestas de células T proliferativas y citotóxicas contra GAD65 en la sangre periférica de muchos pacientes con DMT1 recién diagnosticada, pero no se ha abordado su patogenicidad. La inducción de tolerancia neonatal a GAD65 previene de manera específica diabetes en el modelo de ratón NOD. El papel de IA-2 en la autoinmunidad destructiva de la célula  $\beta$  pancreática en seres humanos es sugerido por el alto valor predictivo de anticuerpos contra IA-2 para el inicio clínico de diabetes.

Tanto GAD65 como IA-2 son proteínas neuroendocrinas, que se expresan a cifras importantes en el cerebro y las células  $\beta$ . El síndrome del hombre rígido, que es un trastorno

neurrológico muy raro en seres humanos con una coincidencia alta de diabetes, se caracteriza por una intensa respuesta de autoanticuerpos a GAD65, que es más alto que en diabéticos. Se ha sugerido que en dicho síndrome el deterioro de neuronas secretoras de GABA está mediado por autoanticuerpos contra GAD65, mientras que la aparición de DMT1 se relaciona con una respuesta inmunitaria celular a GAD65. La incidencia baja de síndrome del hombre rígido en comparación con DMT1 (sólo uno de cada 104 pacientes con DMT1 presenta síndrome del hombre rígido, mientras que 40% de los pacientes que padecen este último síndrome presenta DMT1) probablemente refleja en parte la protección de neuronas GABAérgicas por la barrera hematoencefálica, y la ausencia de expresión de antígeno del MHC clase II en neuronas normales. Se desconoce la ubicación celular de la expresión de IA-2 en el cerebro, y no hay trastornos conocidos del sistema nervioso central que comprendan autoinmunidad contra IA-2 (Gardner, D., Shoback, D., 2019).

En el ratón NOD, la destrucción de células  $\beta$  pancreáticas requiere tanto las células T- auxiliares (TH) CD4 como células citotóxicas (TC) CD8. Mientras que las células TH parecen requerirse para la aparición de una respuesta autoinmune contra los islotes, y la generación de intransulinitis, las células TC probablemente son las células efectoras de la destrucción de células  $\beta$ . Además, hay evidencia de que en la línea CD4, el subgrupo TH1 es importante para la aparición de enfermedad en el ratón NOD. Las células TH1 son inducidas por IL-12, y son sesgadas hacia la secreción de IFN- $\gamma$  e IL-2. En contraste, hay evidencia de que las citocinas IL-4 de TH2 ejercen un efecto negativo dominante sobre la progresión de la diabetes en el ratón NOD.

En seres humanos, títulos bajos de anticuerpos relacionados con DMT1 y títulos altos vinculados con un haplotipo protector (DR2) sugieren que una respuesta de TH2 fuerte puede ser inhibidora para la destrucción de células  $\beta$ . Los resultados de perfiles de citosinas de células NK humanas periféricas en gemelos idénticos que son discordantes para la aparición de diabetes también sugieren una participación para las células TH1 en la enfermedad de seres humanos (Gardner, D., Shoback, D., 2019).

A últimas fechas se ha sugerido que no es la presencia de autoanticuerpos contra GAD65 sino la falta de los anticuerpos antiidiotípicos correspondientes lo que define la DMT1. Los anticuerpos antiidiotípicos se unen al idiotipo (región de unión) de otros anticuerpos.

Los investigadores encontraron que si bien los diabéticos son positivos para anticuerpos contra GAD65 porque carecen de ciertos anticuerpos antiidiotípicos, los individuos sanos son negativos para anticuerpos contra GAD65 debido a la presencia misma de anticuerpos antiidiotípicos dirigidos contra anticuerpos contra GAD65 en su suero (Gardner, D., Shoback, D., 2019).

### **5.3. Genes y ambiente de la Diabetes Mellitus Tipo 1**

La susceptibilidad a presentar DMT1 se relaciona con ciertos alelos del locus de MHC clase II que se han enlazado estadísticamente con diversos trastornos autoinmunes. Los análisis más recientes indican que en caucásicos, los haplotipos HLA-DR3, DQ2 (DQB1\*0201) y HLA-DR4 (DRB1\*0401), DQ8 (DQB1\*0302) se relacionan más fuertemente con DMT1. En poblaciones asiáticas, DRB1\*0405 es el principal haplotipo de susceptibilidad. En contraste, el haplotipo DR2, DQ6 (DQB1\*0602) muestra vínculo negativo con DMT1. Y lo que es más importante: la susceptibilidad requiere que ambos alelos de cadena  $\beta$  de HLA-DQ sean negativos para ácido aspártico en la posición 57 (Asp57) en la secuencia de aminoácidos. Estudios de diferentes poblaciones han mostrado una relación lineal entre la incidencia de DMT1 y la frecuencia estimada de falta homocigótica de Asp57.

Los genes candidato que no son HLA relacionados de manera constante con DMT1 incluyen los polimorfismos de “número variable de repeticiones en tándem” (VNTR) en el gen que codifica para la insulina, y el gen que codifica para CTLA-4 (CD152). Los polimorfismos de VNTR están ubicados adyacentes a las secuencias reguladoras definidas que influyen sobre la expresión del gen que codifica para la insulina. Es de importancia inmunológica que el gen que codifica para CTLA-4 es el otro gen candidato no HLA que se encuentra constantemente relacionado con DMT1.

Aunque los factores ambientales definitivamente participan en la aparición de DMT1 (por ejemplo, el virus Coxsackie B4, virus de la parotiditis, virus de la rubéola o exposición a fórmula láctea con leche de vaca), se necesitan más estudios para establecer un enlace causal definitivo (Gardner, D., Shoback, D., 2019).

En el trabajo de Smyth, D., Plagnol, V., Walker, N., 2008, se determinó que tanto la DMT1 y la enfermedad celíaca, son dos trastornos inflamatorios que según la evidencia se cosegregan en las poblaciones, lo que sugiere un origen genético común. Dado que ambas enfermedades

están asociadas con los genes HLA clase II en el cromosoma 6p21, en este estudio publicado se buscó probar si los loci no HLA son compartidos. Para lo cual se evaluó la asociación entre la DMT1 y ocho loci relacionados con el riesgo de enfermedad celíaca mediante genotipos y análisis estadísticos de muestras de ADN de 8064 pacientes con DMT1. Pudiendo evidenciar en esta investigación que tres loci de la enfermedad celíaca (RGS1 en el cromosoma 1q31, IL18RAP en el cromosoma 2q12 y TAGAP en el cromosoma 6q25) se asociaron con DMT1.

La variante de inserción-delección de 32 pb en el cromosoma 3p21 se identificó recientemente como un lugar de DMT1 y también se asoció con enfermedad celíaca, junto con PTPN2 en el cromosoma 18p11 y CTLA4 en el cromosoma 2q33, lo que determinó que existen loci con evidencia de una asociación compartida, incluido SH2B3 en el cromosoma 12q24.

Los efectos de los alelos IL18RAP y TAGAP confieren protección en la DMT1 y susceptibilidad en la enfermedad celíaca.

Por lo tanto se comprobó que la susceptibilidad genética tanto a la DMT1 como a la enfermedad celíaca comparte alelos comunes. Estos datos sugieren que los mecanismos biológicos comunes, como el daño tisular relacionado con la autoinmunidad y la intolerancia a los antígenos de la dieta, pueden ser características etiológicas de ambas enfermedades (Smyth, D., Plagnol, V., Walker, N., 2008)

Existe evidencia de que ciertos alelos en el locus HLA-DQ están correlacionados con la susceptibilidad a la diabetes mellitus insulino dependiente (IDDM) y, en particular, que los alelos de la cadena beta DQ que contienen ácido aspártico en la posición 57 son protectores. La presencia del antígeno HLA Clase II DQw1.2 protege fuertemente contra el desarrollo de IDDM, y que la tipificación completa de HLA-DQ es necesaria para una evaluación precisa de la susceptibilidad a IDDM (Baisch, J., Weeks, T., Giles, M., 1990).

En un estudio realizado sobre la Gradiente de riesgo genético HLA-DQ para DMT1 y enfermedad celíaca en México determinó que la DMT1 (DT1) y la enfermedad celíaca (EC) son 2 enfermedades autoinmunes frecuentes en la infancia y comparten su predisposición genética (HLA-DQ2 y DQ8) (Mejía, M., León, K., Ruiz, M., 2015).

El sistema del antígeno de leucocitos humanos clase II (HLA) es el factor genético más importante para las enfermedades autoinmunes como la DMT1 y la EC, principalmente los isotipos DQ y DR (Kantarova, D., 2007).

Por lo tanto, los haplotipos HLA-DQ2 y DQ8 contribuyen en más del 50% de la carga genética para ambas enfermedades (Tollefsen, S., Arentz-Hansen, H., Fleckenstein, B., 2006) (Mychaleckyj, J., Noble, J., Moonsamy, P., 2010).

Las moléculas HLA-DQ expresadas son heterodímeros de las cadenas polimórficas  $\alpha$  y  $\beta$  que pueden ser codificadas en cis o trans (Tollefsen, S., Hotta, K., Chen, X., 2012).

En las células presentadoras de antígenos del sistema inmune, estas moléculas específicamente fijan los péptidos, como aquellos que son derivados del gluten que inducen la EC, así como los péptidos de los autoantígenos de los islotes, incluyendo la insulina, que se degenera en la DMT1 (Busch, R., De Riva, A., Hadjinicolaou, A., 2012).

En Europa, alrededor del 90-95% de los pacientes celíacos tienen el haplotipo HLA-DQ2, compuesto por los alelos DQ1\*0501/DQB1\*0201, mientras que el otro 5-10% tiene el haplotipo HLA-DQ8 con DQA1\*0301/DQB1\*0302 (Margaritte-Jeannin, P., Babron, M., M. Bourgey, M., 2004).

Estos mismos haplotipos están presentes en un 90% de los pacientes con DMT1 (Fowler, M., 2010).

Sin embargo, se ha asociado un riesgo más alto con el HLA-DQ8, en contraste con la EC, en la cual HLA-DQ2 produce el mayor riesgo (Bratanic, N., Smigoc, D., Mendez, A., 2010).

Aunque se han estudiado otros factores para estas enfermedades, tales como la presencia de parientes afectados, patrón de alimentación e infecciones intestinales tempranas, el genotipo HLA es el único factor de riesgo conocido que se asocia significativamente con el desarrollo de autoinmunidad a la EC (Lioneti, E., Castellaneta, S., Francavilla, R., 2014).

Por lo tanto, la posibilidad de estratificar a los individuos basados en su estatus de HLA-DQ es necesaria en la implementación de intervenciones dirigidas a la prevención y tratamiento de estas enfermedades (Leonard, G. Serena, C. Sturgeon., 2015) (Ludvigsson, J., Green, P., 2014).

Este enfoque favorecería el desarrollo de un cuidado de la salud personalizada, adaptado a las características locales de cada población. El complejo mayor de histocompatibilidad, o

HLA en los humanos, es una de las mayores regiones polimórficas del genoma humano (Gonzalez, F., Christmas, S., D. Middleton, D., 2011).

Por lo tanto, la frecuencia de haplotipos representa una amplia variación en las distintas poblaciones del mundo. La frecuencia de DQ2 en las poblaciones caucásicas de Europa occidental se ha estimado en un 20-30%, mientras que la frecuencia de HLA-DQ8 es común en Sur- y Centroamérica; aproximadamente el 20% de los amerindios presentan el DQ8 (Gujral, N., Freeman, H., Thomson, A., 2012).

La prevalencia de la Diabetes Mellitus va en aumento se estima que existen actualmente 180 millones de personas con diabetes en el mundo, proyectándose para el año 2025 la existencia de 300 millones de diabéticos. La prevalencia de diabetes en la población estudiada en la Encuesta de Prevalencia de la Diabetes en Uruguay, realizada en Montevideo, fue 8%. La diabetes es la primera causa de ceguera adquirida en el adulto, es la primera causa de enfermedad renal terminal y de amputaciones no traumáticas de miembros inferiores. Las complicaciones cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte. Estos hechos ponen de manifiesto el enorme impacto social y económico de esta enfermedad. Varios estudios demostraron que tanto en el diabético tipo 1 como en el diabético tipo 2, el buen control metabólico disminuye las complicaciones agudas y crónicas de la enfermedad (Ferrero, R., García, M., 2004).

En Uruguay se ha realizado un trabajo de la “Caracterización de la población y evaluación de la calidad asistencial de los niños controlados en la Unidad de Diabetes del Centro Hospitalario Pereira Rossell”, en el cual se analizó la calidad asistencial de los pacientes asistidos en la Unidad de Diabetes. Se pudo determinar que el promedio de edad del debut diabético fue de 6 años (rango 9 meses - 13 años). Al igual que lo descrito en otros estudios, no se registraron diferencias según el sexo entre los pacientes. Las características clínico epidemiológicas de los pacientes asistidos fueron similares a las descritas en otros estudios descritos en la literatura, en cuanto a edad de diagnóstico, sexo, y asociación con enfermedades de base inmunológica. Además se evidenció que más de la mitad procede del interior. (Deutsch, I., Pérez, R., Pardo, L., Iacopino, A., Gontade, C., Gutiérrez, S., 2016)

El inicio precoz coincide con el reportado aumento en la incidencia de la DM1 en niños más pequeños, en particular en menores de 5 años (Ferrero, R., García, M., 2004). (Deutsch, I., Pérez, R., Pardo, L., Iacopino, A., Gontade, C., Gutiérrez, S., 2016).

En la Segunda encuesta Nacional de factores de riesgo de enfermedades no transmisibles, realizada en Uruguay se determinó que la prevalencia de diabetes se ubica en el 16% para la población de 15 a 64 años y es mayor en la población adulta (25 a 64 años) en relación a la población joven (15 a 24 años). No se registran diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres. Cuando se consideró a la población con diabetes y/o glucemia de ayuno alterada, la prevalencia se ubica en torno al 9% para la población de 15 a 64 años y afecta a aproximadamente 1 cada 10 personas entre 25 y 64 años. La cifra es claramente menor entre los más jóvenes siendo esta del 2 %. Una proporción importante de la población Uruguaya (alcanza a la mitad de los diabéticos entre 15 y 64 años) presentó cifras alteradas de glucemia y no se encuentra realizando tratamiento medicamentoso. Si se observan los datos según el sexo, esta cifra es claramente mayor entre los hombres siendo de 68,8% en el grupo etáreo de 15 y 64 años, en comparación con el 29,9% en las mujeres (PPENT, 2013).

De las enfermedades que presentan un componente genético, la diabetes es una de las más interesantes de estudiar porque su diagnóstico no es ambiguo y es factible encontrar grupos familiares que la presentan. Si bien existe mucha información sobre la relación existente entre HLA y diabetes tipo 1, en Uruguay no había ningún antecedente molecular sobre el tema antes de 1998, que es cuando se realizó estudio de los alelos HLA-DQ y diabetes mellitus tipo I en Uruguay. En el cual se realizó la determinación, en la población uruguaya, de aquellos alelos de HLA presentes en individuos afectados por esta enfermedad. En dicho estudio se evidenció que el alelo DQPI \*0302 se encuentra presente en los pacientes afectados de diabetes tipo 1 en una proporción mayor de lo esperable, teniendo en cuenta los datos de la población control. Este alelo, por lo tanto, estaría fuertemente asociado a dicha afección en la población Uruguaya, mientras que el alelo DQP\*0201 estaría débilmente relacionado. En los familiares de riesgo de pacientes con la enfermedad, la presencia de los alelos DQB\*0603, 604, 607 estaría indicando el no desarrollo de la enfermedad. Estos datos obtenidos en la población uruguaya en el estudio mencionado, concordaron con los datos de la literatura, que consideran estos alelos como protectores. Además según la distribución de genotipos, se pudo observar en la población Uruguaya estudiada que la mayor asociación con la enfermedad estaría dada por la forma heterocigota DQP\*0201 x DQP\*0302. Al considerar estos alelos junto con los alelos protectores el riesgo relativo disminuye. Esto adquiere mayor relevancia si consideramos que la diabetes mellitus es una enfermedad muy



frecuente en Uruguay, presentándose en 6/100 individuos (Mimbacas, A., González,S., Cardoso, H., Poggio,R., Javiel, G., Garcia, S., Bueno, M., Gallego, L., 1998).

## **CAPÍTULO VI.- Conclusiones**

1. Existe una relación directa entre la Inmunogenética con el padecimiento de la Diabetes Mellitus tipo 1.
2. Se estableció que los factores ambientales influyen en la inmunogenética, de las diferentes poblaciones, desarrollando diabetes mellitus tipo 1.
3. Se determinó que existen alelos protectores y otros que se correlacionan con susceptibilidad ante la diabetes tipo 1.
4. Se determinó que ciertos alelos en el locus HLA-DQ están correlacionados con la susceptibilidad a la diabetes mellitus tipo 1.
5. Se identificó que los alelos de la cadena beta DQ que contienen ácido aspártico en la posición 57 son protectores.

## Referencias Bibliográficas.

- ADA. (2020). Standards of Medical Care in Diabetes. *American Diabetes Association*.
- ALAD. (2019). Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia. *Asociación Latinoamericana de Diabetes*.
- ANDES, A. P. (2013). *En Ecuador 6 de cada 10 muertes corresponden a enfermedades no transmisibles*. Obtenido de <http://www.andes.info.ec/es/sociedad/ecuador-6-cada-10-muertes-corresponden-enfermedades-no-transmisibles.html>
- Baisch, J., Weeks, T., Giles, M. . (1990). Analysis of HLA-DQ Genotypes and Susceptibility in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *The New England Journal of Medicine*.
- Ballester, J., Macías, C. (2003). El sistema inmunológico. Instituto de Hematología e Inmunología. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia.*, 19(2-3).
- Bratanic, N., Smigoc, D., Mendez, A. (2010). An influence of HLA-A, B, DR, DQ, and MICA on the occurrence of celiac disease in patients with type 1 diabetes. *Tissue Antigens*, 76.
- Busch, R., De Riva, A., Hadjinicolaou, A. (2012). On the perils of poor editing: Regulation of peptide loading by HLA-DQ and H2-A molecules associated with celiac disease and type 1 diabetes. *Expert Rev Mol Med*, 14.
- Cadavid, L. (2011). *Sistemas Inmunes Alternativos. Alternative Immune Systems*. Bogota.: Scielo.Acta Biológica Colombiana.
- Cardozo, M., López, A., Tamayo, O. (2019.). *Modelos de inmunidad en estudiantes universitarios: su evolución como resultado de un proceso de enseñanza*. (Vol. 45). São Paulo: Educ. Pesqui.
- Deutsch, I., Pérez, R., Pardo, L. , Iacopino, A., Gontade, C., Gutiérrez, S. (2016). Caracterización de la población y evaluación de la calidad asistencial de los niños controlados en la Unidad de Diabetes del Centro Hospitalario Pereira Rossell.
- Ferrero, R., García, M. (2004). *Encuesta de prevalencia de la diabetes en Uruguay. Primera fase*. Montevideo.
- Fowler, M.,. (2010). Clinic Diabetes. *Diabetes: Magnitude and mechanisms*. , 28.
- Gardner, D., Shoback, D. (2019). Endocrinología Básica y Clínica. *10ma Edición*. Greenspan.
- Goldman, L., Schafer, A. Cecil. (2017). *Tratado de Medicina Interna*. (25 Edición ed.). Elsevier.
- Gonzalez, F., Christmas, S., D. Middleton, D. (2011). Allele frequency net: A database and online repository for immune gene frequencies in worldwide populations. *Nucleic Acids Research*, 39.
- Gujral, N., Freeman, H., Thomson, A. (2012). Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World Journal Gastroenterology*, 18.

- Harrison. (2016). *Principios de Medicina Interna* (19 ed.). Mc Graw Hill.
- Kantarova, D. (2007). Genetic susceptibility to type 1 diabetes mellitus in humans. *Physiol Res*.
- Leonard, G. Serena, C. Sturgeon. (2015). Expert Rev Gastroenterology Hepatology. *Genetics and celiac disease: The importance of screening, 9*.
- Lioneti, E., Castellaneta, S., Francavilla, R. (2014). Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *The New England Journal of Medicine, 371*.
- López,M., Montiel,R.,Valencia, S. (2017). Implementación de corrientes eléctricas externas TENS para control de glicemia en pacientes diabéticos tipo 2 descontrolados. *Revista de Técnicas de Enfermería y Salud, 1*.
- Ludvigsson, J., Green,P. (2014). The missing environmental factor in celiac disease. *The New England Journal of Medicine, 371*.
- Margaritte-Jeannin, P., Babron, M., M. Bourgey, M. (2004). HLA-DQ relative risks for coeliac disease in European populations: A study of the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Tissue Antigens, 63*.
- Mejía, M., León, K., Ruiz, M. (2015). Gradiente de riesgo genético HLA-DQ para diabetes tipo 1 y enfermedad celíaca en el noroeste de MéxicoHLA-DQ. *Revista de Gastroenterología de México, 80*.
- Mimbacas, A., González,S., Cardoso, H., Poggio,R., Javiel, G., Garcia, S., Bueno, M., Gallego, L. (1998). Alelos HLA-DQ y diabetes mellitus tipo 1 en Uruguay. *Rev Med Uruguay, 14*.
- Mychaleckyj, J., Noble, J., Moonsamy, P. (2010). HLA genotyping in the international Type 1 Diabetes genetics consortium. *Clin Trials, 7*.
- OMS. (2016). Informe Mundial sobre la Diabetes. *Organización Mundial de la Salud*.
- PPENT. (2013). Ministerio de Salud Pública. Segunda encuesta Nacional de factores de riesgo de enfermedades no transmisibles. *Programa de Prevención de Enfermedades no Transmisibles*.
- Smyth,D., Plagnol, V., Walker, N. (2008). Shared and Distinct Genetic Variants in Type 1 Diabetes and Celiac Disease. *The New England Journal of Medicine.Original Article*.
- Tapia,R., I.D. Hill, C.P. Kelly. (2013). ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterology*.
- Tollefsen, S., Arentz-Hansen,H., Fleckenstein, B. (2006). HLA-DQ2 and -DQ8 signatures of gluten T cell epitopes in celiac disease. *J Clin Invest, 116*.
- Tollefsen, S., Hotta, K., Chen, X. (2012). Structural and functional studies of trans-encoded HLA-DQ2.3 (DQA1\*03:01/DQB1\*02:01) protein molecule. *J Biol Chem, 287*.

Tortora, G., Derrickson, B. (2011). *Principios de Anatomía y Fisiología*. Buenos Aires Argentina:  
Médica Panamericana.