



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

PAPEL DEL SISTEMA INMUNITARIO EN LA DIABETES TIPO 1

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2019

Autor: Irene Navarro Cervera

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Esther Caparrós

ÍNDICE

1. Resumen.....	3
2. Introducción.....	4
2.1 Características del sistema inmunitario.....	4
2.1.1 Barreras fisiológicas.....	4
2.1.2 Sistema inmune innato o no específico.....	4
2.1.3 Sistema inmune adaptativo o específico.....	7
2.2 Diabetes mellitus: conceptos básicos de la enfermedad y clasificación.....	10
2.2.1 Diabetes tipo 1 o dependiente de insulina (DT1).....	11
2.2.2 Diabetes tipo 2 o no dependiente de insulina (DT2).....	12
3. Objetivos.....	13
4. Materiales y métodos.....	13
5. Resultados y discusión.....	16
5.1 El sistema inmunitario en la diabetes mellitus tipo 1...	16
5.2 Función que desempeña la microbiota intestinal en la diabetes mellitus tipo 1.....	24
6. Conclusiones.....	35
7. Bibliografía.....	38

1. RESUMEN

El sistema inmunológico es el sistema de defensa natural del organismo frente a patógenos que puedan comprometer su correcto funcionamiento. Actúa de forma específica en infección y lo hace a través de la organización de una red celular y molecular, donde participan linfocitos T, B o citocinas pro y antiinflamatorias. Sin embargo, una alteración en el sistema inmunitario puede desencadenar complicaciones negativas para la salud del huésped.

La diabetes tipo 1 es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por una inmunidad adaptativa específica contra antígenos de células β pancreáticas. Los mecanismos implicados en la destrucción de las células β aún no están claros; generalmente se cree que los autoantígenos de estas células β , macrófagos, células dendríticas, linfocitos B y linfocitos T están involucrados en el proceso autoinmune específico. En esta revisión, se exponen los diversos componentes de la respuesta inmune, así como las interacciones celulares que están comprometidas en causar o reducir el daño producido a las células β .

Una cantidad cada vez mayor de datos experimentales que provienen de modelos animales y humanos apoyan el papel que desempeña un microbioma intestinal desequilibrado en la patogénesis de la diabetes tipo 1. La microbiota intestinal interactúa con las células inmunes innatas y juega un papel importante en la configuración del sistema inmunológico, y por tanto en sus mecanismos de acción.

Muchos factores pueden ocasionar modulaciones del microbioma intestinal que a su vez pueden prevenir o incitar la progresión a la diabetes tipo 1. De entre todos ellos, en este estudio se describe que función desempeñan los antibióticos en la disbiosis y cómo los metabolitos originados por la microbiota intestinal pueden contribuir al desarrollo de la enfermedad.

Palabras clave: "Insulin-Secreting Cells", "Diabetes Mellitus, type 1", "Immune System", "Pathogenesis", "T-Lymphocytes", "B-Lymphocytes", "Gastrointestinal microbiome", "Anti-Bacterial Agents", "Dysbiosis".

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Características del sistema inmunitario

El sistema inmunitario de los vertebrados está formado por un conjunto de células y moléculas que cooperan para protegernos de agentes infecciosos, y también nos proporcionan un sistema de vigilancia para monitorizar la integridad de los tejidos del huésped. Aunque el sistema inmunitario es muy elaborado, su función puede ser reducida a dos funciones básicas: el reconocimiento de sustancias y organismos extraños que han ingresado en el organismo, y la eliminación de estos agentes por un repertorio diverso de células y moléculas que actúan en forma conjunta para eliminar la amenaza potencial. Por lo tanto, una función importante del sistema inmunitario es poder determinar lo que es extraño para diferenciarlo de lo que forma parte de nuestro organismo.^[1]

En los vertebrados, el sistema inmunitario comprende tres niveles de defensa para hacer frente a los organismos extraños:

2.1.1 BARRERAS FISIOLÓGICAS

En primer lugar, hay una barrera física contra la infección que es proporcionada por la piel en las superficies externas de nuestro cuerpo, junto con las secreciones mucosas que recubren las capas epidérmicas de las superficies internas del aparato respiratorio, digestivo y reproductor. Cualquier agente infeccioso que intenta ingresar en el organismo debe primero debe superar estas superficies que, en gran medida, son impermeables para los microorganismos.

[1]

2.1.2 SISTEMA INMUNE INNATO O NO ESPECÍFICO

El segundo nivel de defensa es proporcionado por el sistema inmunitario innato, un estrato de defensa con acción relativamente amplia (no es específico), pero muy eficaz, que se ocupa de intentar destruir a los agentes infecciosos desde el momento en que entran en contacto con nuestro organismo. Este tipo

de respuestas no mejora con el encuentro frecuente del mismo agente infeccioso, es decir, no crea memoria inmunológica.

El sistema inmunitario innato va a reconocer a una serie de moléculas presentes en los patógenos conocidas como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), y desencadena un ataque inmediato sobre cualquier elemento que muestra estas moléculas.

Aunque son muy eficaces, las respuestas inmunitarias innatas no siempre son suficientes para reducir por completo la amenaza, sin embargo, logran mantener limitada la infección, haciendo tiempo para que el tercer nivel de defensa se prepare para actuar.

➤ **Mecanismo de acción de la respuesta inmune innata y papel que desempeñan cada uno de sus componentes**

Un elemento importante en la iniciación de la respuesta inmunitaria es el **macrófago**. Estas células son relativamente abundantes en la mayoría de los tejidos y actúan como centinelas para el agente infeccioso a través de una serie de receptores de reconocimiento del patógeno (PRR) situados en sus membranas citoplasmáticas, y en otros compartimentos celulares como los endosomas. Los PRR son capaces de reconocer diferentes PAMP mencionados anteriormente.

Los macrófagos tisulares son células relativamente inactivas, sin embargo, ante el ingreso de un microorganismo que active uno o más de sus PRR, se ponen en estado de alerta y se encuentran en mejores condiciones para endocitar y destruir los microorganismos que encuentran.

Consecutivamente, los macrófagos comienzan a secretar **mediadores inflamatorios**. Algunos de los mediadores inflamatorios más importantes sintetizados y liberados en respuesta a la ocupación del PRR incluyen los interferones antivirales, las pequeñas proteínas citocinas (como IL-1 β , IL-6 e IL-12) y el factor de necrosis tumoral α (TNF α). En conjunto, estas moléculas van a dar lugar a la inflamación. Además, amplifican más la respuesta inmunitaria y

tienen efectos en los capilares sanguíneos locales, haciéndolos más permeables, lo cual permite la extravasación de los **neutrófilos** que acuden rápidamente al tejido infectado para ayudar a los macrófagos a tratar la situación.

Otra célula inmunitaria innata, el **mastocito**, es fundamental para provocar el aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos debido a la liberación de los contenidos de sus numerosos gránulos citoplasmáticos. Estos gránulos contienen grandes cantidades de histamina, amina responsable del aumento de la permeabilidad y de producir la irritación de las terminaciones nerviosas, dando como resultado la sensación dolorosa asociada a la inflamación.

Una característica más del sistema innato es la **activación del complemento**. El sistema del complemento comprende un conjunto complejo de alrededor de 20 proteínas plasmáticas que se activan de una manera en cascada tras la detección de PAMPs. Algunos de los componentes del complemento se designan con la letra C seguida por un número relacionado más con la cronología de su descubrimiento que con su posición en la secuencia de la reacción. El componente más abundante y esencial es C3. Las principales funciones del complemento son las siguientes:

- Llevan a cabo la opsonización, es decir, se une a las superficies de la célula bacteriana, de tal manera que esta queda marcada facilitando así su fagocitosis.
- El complemento también puede producir la lisis directa del microorganismo, formando poros en sus membranas plasmáticas y sus paredes.
- Además, ciertos fragmentos del complemento pueden actuar como factores quimiotácticos, activan el reclutamiento de más células inmunitarias al lugar de la infección.^[1]

Las células dendríticas (DC) son un grupo heterogéneo de efectores innatos que cumplen dos funciones generales en el control de la inmunidad de las células T. La primera función es la presentación de antígenos a las células T, que es esencial para la activación y expresión de células T. En segundo lugar, estas

células secretan citocinas que condicionan el medio extracelular y determinan la naturaleza de la respuesta de las células T.

Las DC fenotípicamente se identifican en la etapa "inmadura" y "madura". Las células dendríticas inmaduras tienen alta capacidad para capturar e internalizar antígenos debido a la expresión en la superficie de receptores como los receptores tipo Toll (TLR), los receptores de lectina de tipo C (CLR) y el receptor de tipo oligomerización de nucleótidos intracitoplasmáticos (NOD) (NLR). Estas células también poseen receptores de citoquinas que les permiten responder a los estímulos apropiados. Las células dendríticas inmaduras actúan como sensores inmunológicos que reciben estímulos del entorno para alertar al sistema inmunológico. Es de destacar que las células dendríticas inmaduras son pobres estimuladores de las células T y deben someterse a procesos de maduración y activación. Las maduraciones son los cambios fenotípicos que permiten a las CD iniciar la inmunidad como células presentadoras de antígenos. Las DC maduras secretan citoquinas y quimiocinas inmunorreguladoras tales como IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12, IL-23, TNF, CCL17, CCL12 y CCL22. [2]

2.1.3 SISTEMA INMUNE ADAPTATIVO O ESPECÍFICO

Por último, tenemos el sistema inmune adaptativo, que se corresponde con el tercer nivel de defensa. Depende en gran medida de las células del sistema inmunitario innato a efectos de saber cuándo debe responder, cómo responder y por cuánto tiempo. Las respuestas inmunitarias adaptativas tardan más en alcanzar una importancia funcional, en general 4-5 días después de la respuesta inmunitaria innata, pero están específicamente adaptadas a la naturaleza del agente infeccioso. Esta respuesta mejora en cada encuentro con un agente infeccioso determinado gracias a una característica denominada memoria inmunitaria.[1]

Los principales componentes de la respuesta inmune adaptativa son los linfocitos T y B.

➤ **Tipos de inmunidad adaptativa:**

-Respuesta inmune humoral: la respuesta humoral está mediada por los linfocitos B, llamados así porque se diferencian en la médula ósea. Estas células son las responsables de producir moléculas proteicas llamadas anticuerpos, capaces de reconocer específicamente el patógeno agresor, al cual vamos a llamar antígeno, y además de reclutar varios componentes de la respuesta inmunitaria.

Cuando un antígeno ingresa en el cuerpo se enfrenta con una serie deslumbrante de linfocitos B, cada uno portador de anticuerpos diferentes y con su propio sitio de reconocimiento. El antígeno solo se unirá a los receptores de los linfocitos B (BCR) con los que se adapte bien. Los linfocitos B cuyos receptores tienen unido el antígeno reciben una señal de activación, lo que desencadena su proliferación y su posterior conversión en células plasmáticas (linfocitos B maduros) productoras de anticuerpos y en linfocitos B de memoria.

Los linfocitos B de memoria quedan en circulación por un periodo de tiempo que puede llegar a ser años, de esta forma la próxima vez que se encuentre con el mismo antígeno producirá una respuesta más rápida y potente que la efectuada en el primer encuentro. A este fenómeno se le denomina memoria inmunológica.

Es decir, el primer contacto con el antígeno (respuesta primaria) imparte cierta información, cierta memoria, con lo cual el cuerpo se prepara con eficacia para repeler cualquier invasión posterior (respuesta secundaria) por ese mismo antígeno y se establece un estado de inmunidad.^[1]

-Respuesta inmune celular: se caracteriza por la participación de los linfocitos T, llamados así porque se diferencian en el timo.

Sus receptores de células T (TCR) para el antígeno, que son diferentes de las moléculas de anticuerpos utilizadas por los linfocitos B, no reconocen directamente el antígeno intacto. Este receptor solo reconoce el antígeno en el

caso de que este vaya asociado a otra célula. Para ello, los antígenos proteicos dentro de las células van a ser transformados en péptidos, y seguidamente trasladados a la superficie de la célula a fin de que sean reconocidos por el TCR de las células T. Un grupo importante de moléculas conocidas como complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) van a llevar a cabo la función de transportar los péptidos a la superficie celular y luego los muestran a los TCR de las células T. Así casi todas las células T reconocen el complejo péptido + MHC en lugar del antígeno nativo reconocido por las células B.

Existen tres tipos de linfocitos T, y cada uno de ellos desempeña una función distinta en la respuesta inmune celular:

- Linfocitos T citotóxicos (células Tc o células T CD8): reconocen péptidos presentados por las moléculas de clase I del CMH que están presentes en casi todas las células nucleadas del cuerpo. Por medio de este reconocimiento del antígeno de superficie, la célula citotóxica entra en contacto íntimo con su célula diana y produce su muerte mediante tres mecanismos.
El primero es a través de la secreción de citocinas como TNF- α (factor de necrosis tumoral α) e IFN- γ (interferón γ).
El segundo consiste en la liberación de gránulos citotóxicos que contienen perforinas y granzimas, conduciendo a la apoptosis de la célula.
La tercera modalidad de destrucción es vía de interacción de Fas/FasL, donde el linfocito T citotóxico expresa en su superficie FasL, lo que permite la unión a su receptor, Fas, que se expresa en la superficie de la célula diana. Esta unión provoca la activación de una cascada de señalización, promoviendo la activación de las caspasas, lo que trae consigo la apoptosis de la célula diana.
- Linfocitos T colaboradores (células helper, células Th o células T CD4): reconocen péptidos presentados por las moléculas de clase II del CMH que están presentes en las denominadas “células presentadoras de antígenos profesionales (APC)”: células

dentríticas (CD), el macrófago y el linfocito B. Las células T helper van a producir varios factores solubles denominados citocinas. Algunas de estas citocinas van a ayudar a las células B a elaborar anticuerpos, mientras que otras, como el interferón γ (IFN- γ) actúan como factores activadores de macrófagos y llevan a cabo la muerte de microorganismos intracelulares.

- Linfocitos T reguladores (células Treg): se encargan de suprimir la inmunidad al final de la reacción inmune y mantienen la tolerancia a autoantígenos, produciendo de esta manera una falta de respuesta inmunitaria hacia los componentes propios.
- Linfocitos T de memoria: al igual que ocurría con los linfocitos B en la respuesta humoral, algunos de los linfocitos T quedarán circulantes para responder a nuevas exposiciones del mismo microorganismo, generando así memoria inmunológica.^[1]

2.2 Diabetes mellitus: conceptos básicos de la enfermedad y clasificación

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 esta. 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, 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.^[3]

La diabetes mellitus puede aparecer principalmente de dos formas:

2.2.1 Diabetes tipo 1 o dependiente de insulina (DT1): es un trastorno crónico en el cual el páncreas produce muy poca insulina o directamente no la produce. Este tipo de diabetes no es muy común y se caracteriza por desarrollarse en su mayoría en niños y adolescentes, lo cual no significa que no pueda aparecer en la edad adulta. Varios factores pueden contribuir al desarrollo de la diabetes tipo 1, entre los cuales encontramos los factores hereditarios, no obstante, hay factores ambientales o infecciosos que también pueden llegar a influir. A pesar de la intensa investigación, la diabetes insulino dependiente no tiene cura. El tratamiento se basa en controlar los niveles de glucosa en sangre mediante la administración de insulina y mediante dieta y un buen estilo de vida para prevenir complicaciones.

La principal causa de la diabetes mellitus tipo 1 es la destrucción de las células secretoras de insulina de los islotes de Langerhans. Esta destrucción es autoinmune, es decir, se produce por la acción de nuestro sistema inmunitario sobre el tejido. Como consecuencia hay una deficiencia de insulina, y esta es la razón por la que mayoritariamente los pacientes son tratados mediante la administración de la misma.

Este tipo de diabetes puede venir acompañada de cetoacidosis diabética; debido a la elevada producción por parte del hígado de cuerpos cetónicos, se produce un incremento de la acidez de la sangre, es decir, el pH disminuye desde el valor de 7,4 a quizá alrededor de 7,0. La tendencia a desarrollar cetoacidosis diabética diferencia clínicamente la diabetes tipo 1 de la diabetes tipo 2.^[4]

Si se diagnostican correctamente, y gracias a la disponibilidad de insulina como un tratamiento eficaz, las personas con diabetes tipo 1 pueden llevar una vida plena y productiva. Así, los pacientes con diabetes tipo 1 pueden evitar no solo episodios graves y potencialmente mortales de cetoacidosis, sino también las consecuencias a largo plazo de la diabetes; es decir, las lesiones vasculares que pueden provocar ceguera, insuficiencia renal y aterosclerosis acelerada.^[5]

2.2.2 Diabetes tipo 2 o no dependiente de insulina (DT2): este caso es mucho más común que el anterior y empieza habitualmente durante la vida adulta (a partir de los treinta o treinta y cinco años de vida). Su incidencia aumenta considerablemente con la edad. La diabetes tipo 2 tiene un componente hereditario más importante que la diabetes tipo 1, pero de nuevo, el ambiente desempeña un papel importante, como por ejemplo el estilo de vida, relacionado con la dieta o la falta de ejercicio, puede conducir al desarrollo de la enfermedad en un grupo que genéticamente está predispuesto. Es por ello que muy a menudo, los individuos que desarrollan esta forma de diabetes tienen sobrepeso u obesidad. El tratamiento adecuado no requiere insulina. Tampoco existe cura para esta enfermedad, pero muchos de los individuos que la padecen, son tratados a base de una dieta estricta y ejercicio, sin embargo, en el caso de que esto no sea suficiente, es recomendable comenzar con medicación.

Se caracteriza por un defecto en la secreción de insulina, concretamente durante las primeras etapas de la enfermedad, la fase inicial de secreción de insulina en respuesta a una sobrecarga de glucosa es defectuosa. Sin embargo, el defecto más importante de la diabetes tipo 2 es la incapacidad de la insulina, a concentraciones relativamente normales, de ejercer sus efectos usuales, esto es a lo que se le conoce como resistencia a la insulina. Debido a que se mantienen algo de secreción pancreática de insulina, habitualmente estos individuos no necesitan un tratamiento con esta.^[4]

Se piensa que la resistencia a la insulina que se observa en los pacientes con diabetes tipo 2 conlleva un aumento en la prevalencia de hipertensión, obesidad y una dislipidemia caracterizada por un aumento de TG (triglicéridos) y un descenso de las lipoproteínas de alta densidad. La resistencia a la insulina (junto con una o varias de estas otras alteraciones metabólicas) suele encontrarse en los pacientes antes de que desarrolle diabetes tipo 2 y suele denominarse síndrome metabólico. Se calcula que este conjunto de alteraciones afecta a más de 45 millones de personas solo en Estados Unidos. Ya que cada componente de este síndrome tiene repercusiones adversas sobre los vasos sanguíneos, estos sujetos tienen un riesgo especialmente elevado de aterosclerosis precoz.^[5]

En último lugar y de forma independiente a estos dos tipos de diabetes, la intolerancia a la glucosa que se desarrolla durante el embarazo se clasifica como diabetes gestacional. La diabetes mellitus gestacional (DMG) se presenta en alrededor de 7% (rango de 2 a 10%) de los embarazos en Estados Unidos; la mayoría de las mujeres recupera una tolerancia a la glucosa normal después del parto, pero tienen un riesgo sustancial (35 a 60%) de padecer DM en los siguientes 10 a 20 años.^[3]

3. OBJETIVOS:

Los objetivos específicos de mi trabajo de fin de grado son los siguientes:

- Explicar el papel que tiene el Sistema Inmunitario en la diabetes Mellitus tipo 1.
- Estudiar qué función desempeña la microbiota intestinal en la diabetes Mellitus tipo 1.

4. MATERIAL Y MÉTODOS:

La revisión bibliográfica se ha realizado empleando las siguientes bases de datos: Medline, mediante el buscador PubMed y Cochrane Library. Además, para llevar a cabo esta revisión también hemos recurrido a libros de inmunología y fisiología humana, cuyos nombres indico en la bibliografía.

La ecuación de búsqueda se ha generado mediante múltiples combinaciones de varios descriptores, y la aplicación de una serie de filtros, los cuales se muestran a continuación:

Primer objetivo

-**Descriptoros:**

- 1.-"Insulin-Screting Cells"
- 2.-"Diabetes Mellitus, type 1"
- 3.-" Immune System"
- 4.-"Pathogenesis"
- 5.-"T-Lymphocytes"
- 6.-"B-Lymphocytes"

-**Filtros:**

- *Tipo de artículos: Revisión
- *Fechas de publicación: 5 años
- *Especie: Humanos
- *Idioma: Inglés

Segundo objetivo

-**Descriptoros:**

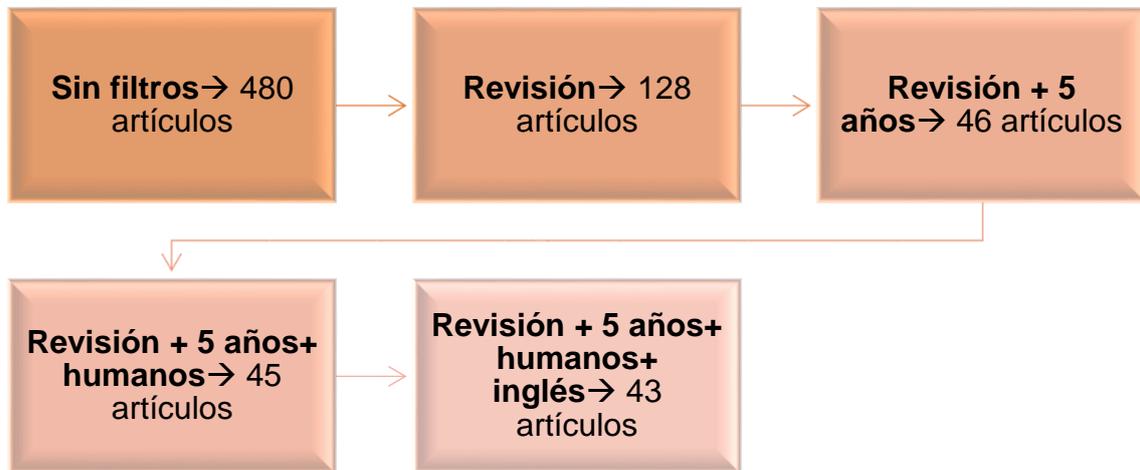
- 1.-"Gastrointestinal microbiome"
- 2.-"Anti-Bacterial Agents"
- 3.-" Diabetes mellitus, type 1"
- 4.-"Dysbiosis"

-**Filtros:**

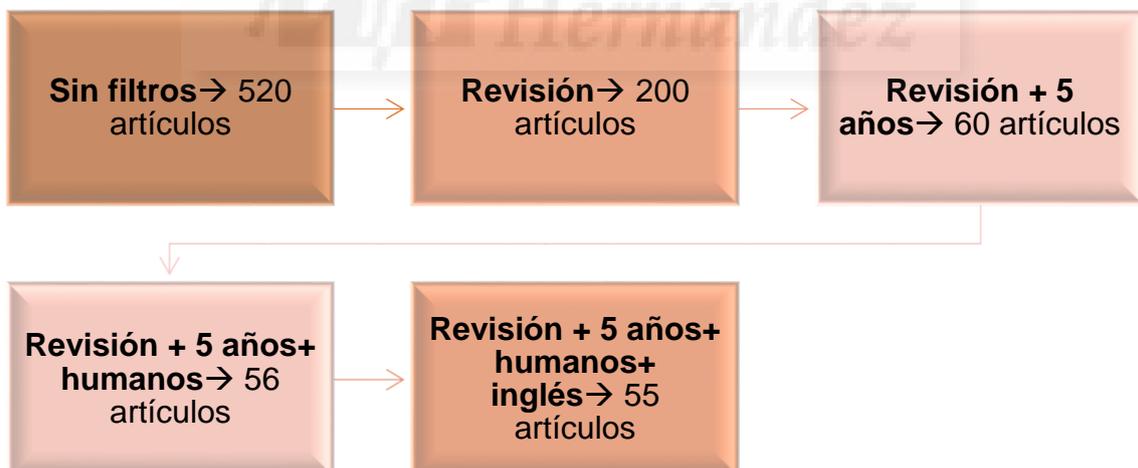
- *Tipo de artículos: Revisión
- *Fechas de publicación: 5 años
- *Especie: Humanos
- *Idioma: Inglés

Los filtros empleados han sido utilizados para acortar la búsqueda, ya que existe un gran número de artículos relacionados con el tema. Aquí se refleja como disminuye el número de artículos disponibles conforme vamos aplicando cada uno de los filtros.

-Para el primer objetivo:



-Para el segundo objetivo:



A través de los artículos más relevantes, se ha accedido a otros artículos citados en la referencia de estos.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

5.1 El sistema inmunitario en la diabetes mellitus tipo 1

Dentro del páncreas hay millones de islotes de Langerhans. Cuatro tipos de células principales están presentes en los islotes: Células beta (β), que secretan insulina y están ubicadas centralmente dentro de los islotes; células alfa (α), que segregan glucagón; células Delta (δ), que secretan somatostatina; y células PP, que secretan polipéptido pancreático. En la diabetes mellitus tipo 1 (T1DM) se produce la destrucción autoinmune selectiva de las células β productoras de insulina ^[6]. Esta enfermedad está caracterizada por la infiltración o inflamación linfocítica en los islotes del páncreas llamada "insulinitis". La insulinitis en última instancia conduce a la destrucción de las células β productoras de insulina, dando como resultado la diabetes.^[2]

Muchos componentes del sistema inmunitario han sido implicados en la autoinmunidad que conduce a la destrucción de las células β , incluidas las células T citotóxicas y colaboradoras, las células B, los macrófagos y las células dendríticas.^[6]

Los islotes pancreáticos están rodeados por una membrana basal periislote (BM) y una matriz intersticial que juntos crean una cápsula. La BM actúa como una barrera para las células β secretoras de insulina y los leucocitos deben pasar a través de esta membrana durante la infiltración. La pérdida de esta cápsula durante la progresión de la diabetes Mellitus tipo 1 se correlaciona específicamente con la infiltración de leucocitos ^[7]. Esto sugiere que la membrana basal periislote es un regulador clave de la infiltración y la progresión de la diabetes tipo 1.^[8]

Los islotes del páncreas están muy vascularizados y la comunicación entre las células β y los tipos de células circundantes es importante. Las células β están en contacto cercano y se comunican con las células endoteliales intra-

islotos, esto es relevante en el contexto de la enfermedad autoinmune. La estructura de los islotos altamente especializada y las células microvasculares del páncreas pueden facilitar la infiltración de células inmunitarias y contribuir de esta manera a la progresión de la enfermedad.

Las células inmunes que entran en el páncreas están influenciadas por las células endoteliales de los islotos. Las células endoteliales permiten la adhesión y unión de las células T junto con la expresión inducida de MHC I y MHC II, lo que permite la presentación de antígenos a las células T CD4 y CD8.^[9] La presentación de antígenos por las células β a las células T CD8 a través del MHC de clase I puede iniciar la segmentación de las células T CD8 citotóxicas, permitiendo la liberación de antígenos y la perpetuación de la apoptosis de las células β (se liberan perforinas y granzimas). Los antígenos de las células β se procesan mediante células dendríticas y se presentan a través de MHC de clase II a las células T CD4. Las células β transfieren los gránulos secretores a las APC de los islotos residentes y es esta interacción la que permite el reconocimiento de antígenos de células β por células T CD4.^[8]

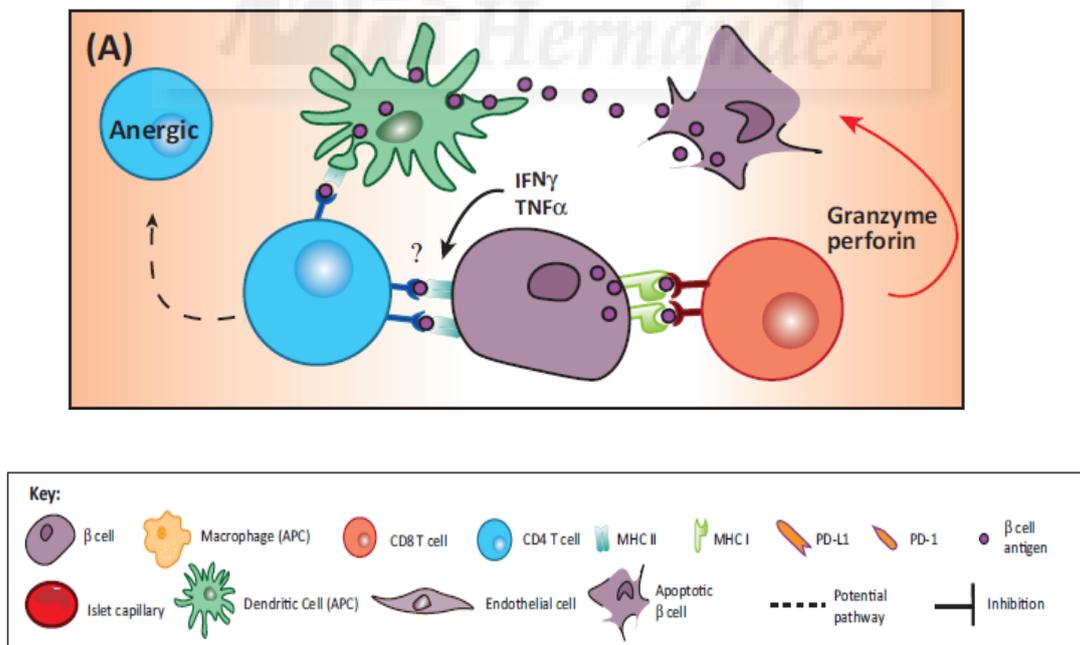


FIGURA 1. Presentación de antígenos por las células β a través del MHC-1 y MHC-2 a las células T CD4 y T CD8. Tomada de *Boldison J y Wong FS* ^[8].

Las células T CD4 + se han subdividido en diferentes subconjuntos basados en sus perfiles de secreción de citoquinas: Th1, Th2, Th17, y Treg (células T reguladoras).

-Th1→ Las células Th1 son responsables de la enfermedad agresiva. Secretan citoquinas quimiotácticas que atraen leucocitos a los tejidos, y estas son CC (CCL2-5, CCL7 y CCL12), CXCL10 y CXCL1. Estas citoquinas promueven la inducción de la diabetes tipo 1. Las inflamaciones generadas por estas células podrían atraer células T que normalmente no se acumularían en los islotes. Las células Th1 producen IFN- γ , lo que mejora la inmunidad celular y es importante para la defensa intracelular, autoinmunidad y respuesta antitumoral.

-Th2→ Las células Th2 se infiltran más lentamente y no inducen diabetes. Estas células producen IL-4, IL-5 e IL-13, que mejoran la inmunidad humoral y son importantes para la defensa extracelular.

-Th17→ Las células Th17 pueden desempeñar un papel en la inducción de lesión tisular autoinmune. Las células Th17 son capaces de producir IL-17A, IL-17F e IL-22. Estas células brindan protección en ciertas infecciones, pero también se han relacionado con una serie de enfermedades autoinmunes, una función previamente asignada a células Th1 e IFN- γ ; sin embargo, no está del todo claro si la vía Th17 está influenciada en la diabetes tipo 1. ^[10]

-Treg→ Las células Treg son controladores primarios de la capacidad de respuesta inmune y tolerancia inmunológica periférica. Estas células también regulan varias enfermedades autoinmunes específicas de órganos como la diabetes tipo 1. Las Treg controlan la progresión de la diabetes tipo 1 al controlar las células asesinas naturales (NK), inhibiendo tanto su proliferación como la producción de IFN- γ ^[2]. Tienen la capacidad de inhibir la producción de IFN- γ por las células T CD8 a través de la señalización de la rapamicina (mTOR) directamente en el tejido objetivo. Además, inhiben la función efectora de las células T CD4 en los islotes. ^[8]

Las células dendríticas son importantes APC y son fundamentales para el inicio y la perpetuación de la diabetes tipo 1. Las observaciones en pacientes diabéticos tipo 1 sugieren una desregulación en la respuesta de las células T a la presentación de antígeno por parte de las DC. Se espera que las células dendríticas afecten el equilibrio funcional entre las células T patógenas y las Treg en la diabetes tipo 1. Los estudios en ratones NOD han demostrado que las células dendríticas mieloides exhiben un fenotipo hiperinflamatorio. Estas células tienen una capacidad elevada para estimular las células T y segregar citoquinas proinflamatorias como la IL-12.

Es de destacar que el IFN- α y el IFN- β se secretan en grandes cantidades por las células dendríticas plasmacitoides en las enfermedades autoinmunes. En la diabetes tipo 1, se encontró una expresión elevada de interferones en el páncreas de pacientes recientemente diagnosticados.^[2]

La actividad de los macrófagos se canaliza a través de patrones de respuesta distintos designados como activación clásica y alternativa. Ambas poblaciones de macrófagos son centrales en la diabetes:

- Los macrófagos activados clásicamente. Estos macrófagos desencadenan una respuesta inflamatoria que inicia la insulinitis y la muerte de las células β pancreáticas durante la diabetes tipo 1. Responden a patógenos intracelulares secretando citoquinas proinflamatorias (TNF- α) e interleucinas (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 e IL-23). Además, expresan moléculas coestimuladoras importantes en la activación de células T (MHC, CD40, CD86) para que así estas secreten IFN- γ e IL-2, estimulando a su vez a otros macrófagos. También producen mediadores bactericidas (mediadores tóxicos) como el NO (óxido nítrico) a través de la expresión de iNOS (sintasa de óxido nítrico inducible) y especies reactivas de oxígeno (ROS). Las células β son muy sensibles a los radicales libres porque presentan una actividad de captación de los mismos muy baja. Las citoquinas proinflamatorias secretadas y las especies reactivas de oxígeno son mediadores de la muerte de las células β . Los macrófagos

activados clásicamente también tienen una capacidad mejorada de presentación de antígenos.

- Los macrófagos activados alternativamente. Disminuyen la hiperglucemia, la insulinitis y la inflamación en el páncreas. Estas células son inducidas durante las respuestas de tipo Th2. Alternativamente, los macrófagos activados producen IL-10, TGF- β y citoquinas proinflamatorias seleccionadas secretadas por macrófagos activados clásicamente. Expresan altos niveles de ligandos de PD-1 (programa-muerte 1) tales como PDL-1 y PDL-2, e inhiben la respuesta proliferativa de las células T activadas.^[11]

Las células β de los islotes humanos expresan el receptor de la interleucina (IL) -22 (IL-22R), que puede unirse a la IL-22 producida a partir de las células T CD4, en pacientes con T1D. La IL-22 aumenta la expresión de los genes que protegen a las células β de la apoptosis y pueden mejorar la regeneración de las células β .

No obstante, durante la inflamación, las citoquinas como IFN α , en presencia de IL-22, puede promover la producción de iNOS, y la formación de ON resultante contribuye a la destrucción del tejido.^[8] Los radicales libres pueden inducir, a su vez, la apoptosis y la necrosis de las células β activando la ruta de la caspasa e induciendo un estrés celular excesivo respectivamente.^[2] Esto es pertinente en la DT1, ya que la producción de IFN α en los islotes pancreáticos es esencial para el inicio de la enfermedad. ^[8]

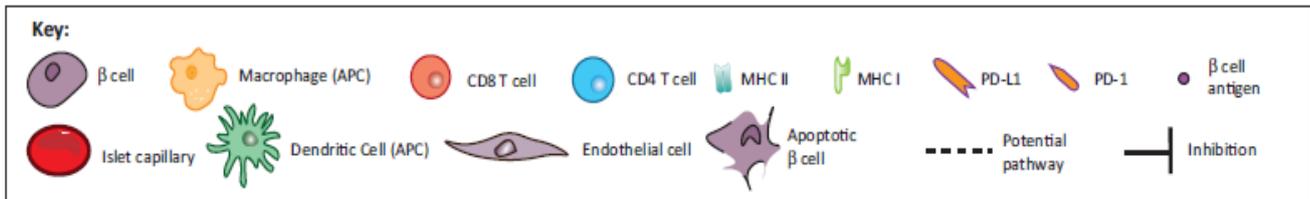
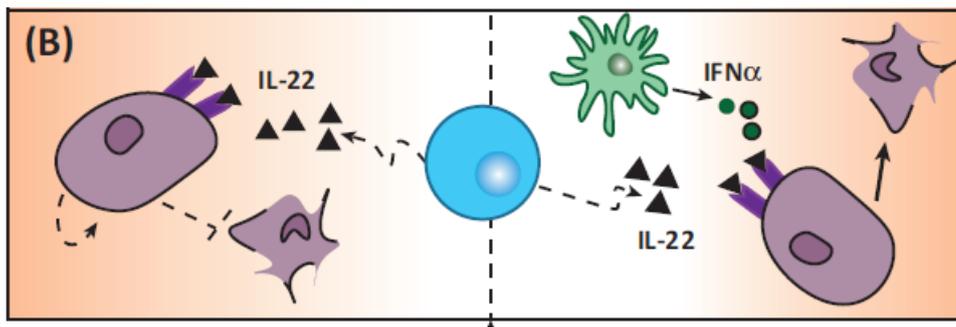


FIGURA 2. Interacciones propuestas entre la IL-22 producida a partir de las T CD4 y su receptor IL-22R, así como la protección que ejercen a las células β frente a la apoptosis. El IFN α , en presencia de IL-22 produce radicales libres que inducen la apoptosis y la necrosis de las células β . Tomada de *Boldison J y Wong FS* [8].

Las moléculas coestimuladoras reguladoras también pueden ser importantes. Las células β expresan el ligando 1 de muerte programada (PD-L1) durante la insulinitis y pueden jugar un papel clave en la regulación de la inflamación. La interacción de este ligando con su receptor (PD-1) localizado en las células T CD4 puede llevar a una regulación negativa de la citoquina inflamatoria IFN- γ . La liberación de antígenos por las células β apoptóticas puede inducir la regulación positiva de PD-1 en las células T CD8, en la que el compromiso con PD-L1 en las células β y los macrófagos puede, a su vez, regular a la baja la activación de las células T CD8. Juntos, estos tendrán un efecto indirecto sobre la destrucción de las células β . [8]

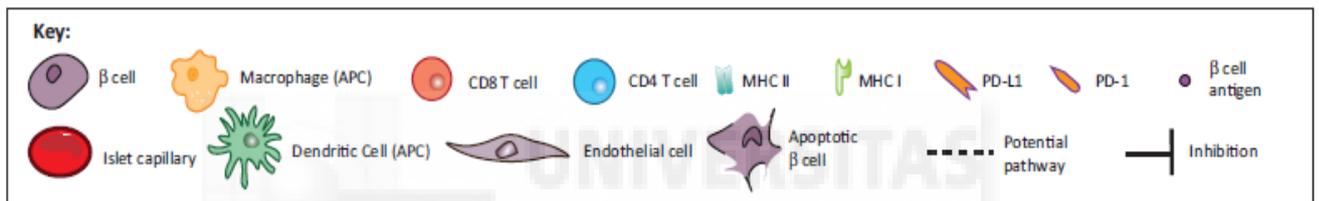
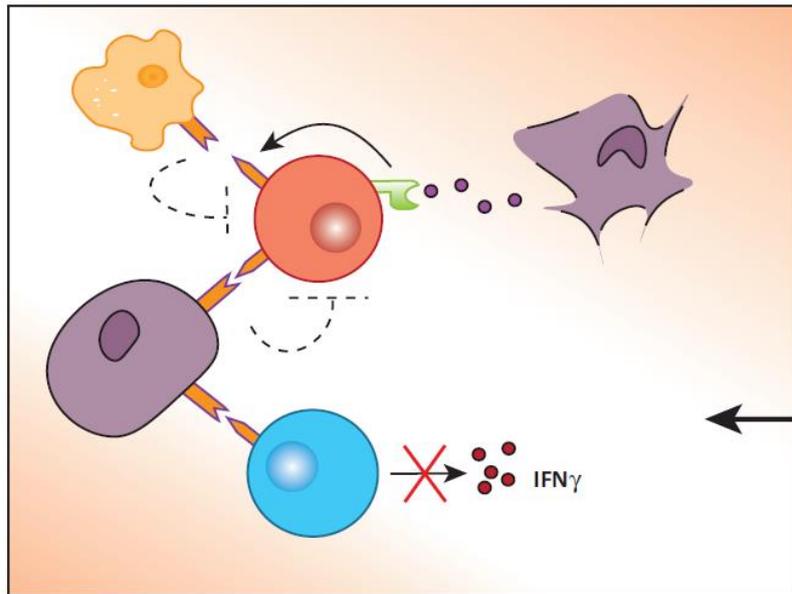


FIGURA 3. Interacciones propuestas entre el ligando 1 de muerte programada (PD-L1) y su receptor PD-1, y el papel clave que desempeñan en la regulación de la inflamación. Tomada de Boldison J y Wong FS [8].

Además de los linfocitos T, los linfocitos B también desempeñan un papel central y están relacionados con la inmunopatogenia de la DMT1. Los linfocitos B llevan a cabo la presentación de antígenos específicos de la insulina a las células T CD4 y la producción de citocinas proinflamatorias. Ambas contribuyen a la destrucción de las células β de los islotes. [8] Por otro lado, los linfocitos B pueden dañar las células β al producir anticuerpos contra los antígenos de las células β liberados. Existe una variedad de anticuerpos contra los constituyentes de las células β , incluida la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) (GAD 65 y GAD 67), el transportador de Zinc 8 (ZnT8), insulina o proinsulina (PI) y el antígeno secretado de células de los islotes de la proteína de los gránulos (ICA) 512 o IA-2.[6] También han sido identificados otros

autoanticuerpos, como la proteína de choque térmico (HSP), la cromogranina A y sus péptidos, la proteína relacionada con la subunidad catalítica de la glucosa-6-fosfatasa específica de islotes (IGRP), y el polipéptido amiloide de los islotes humanos (IAPP)^[2]. La probabilidad de desarrollar T1DM es superior al 50% si los autoanticuerpos están presentes en más de un antígeno de células β (es decir, γ insulina, GAD 65, ICA 512).^[6] Por otro lado, el riesgo de diabetes tipo 1 puede variar en relación a cuáles de los autoanticuerpos de los islotes están presentes. Por ejemplo, la presencia de anticuerpos contra IA-2 se asocia con mayor riesgo.^[2]

A la inversa, también se ha informado que los linfocitos B regulan la autoinmunidad, incluida la T1D. Se han descrito varias poblaciones reguladoras de células B (Breg) que actúan a través de citoquinas antiinflamatorias como la IL-10, el factor de crecimiento transformante beta (TGF β) y la IL-35.

Las Bregs pueden ser inducidas por diversos estímulos, incluyendo la activación por CD40, ligandos del receptor tipo Toll (TLR) y las citoquinas interleucina (IL) -21, IL-35, IL-1b e IL-6. Las células dendríticas plasmacitoides (pDC) que producen interferón alfa (IFN α) junto con la ligación de CD40 también promueven las Bregs. Las Breg pueden controlar la inflamación mediante la producción de IL-10, IL-35 y TGF β y la inducción de células Treg. Las citoquinas IL-10, IL-35 y TGF β pueden inhibir las células efectoras CD4 T, las células citotóxicas T CD8 y las citoquinas proinflamatorias de las CD, que a su vez regulan a la baja las células T. Las interacciones en los islotes entre Bregs y las células T asesinas naturales invariantes (iNKT) pueden proporcionar una regulación adicional de las células T diabetogénicas. También consideramos que las Breg que expresan IL-10 pueden influir en las poblaciones de macrófagos implicados en la inmunorregulación y la remodelación de tejidos ^[8].

intestinal se compone de cuatro filos principales: *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* y *Proteobacteria*. Estos filos son vitales en el metabolismo del huésped y la regulación de la fisiología.^[14]

La composición de las especies microbianas del intestino difiere mucho entre los individuos. Cada persona representa una colección única de especies de microorganismos. La variabilidad de la microbiota intestinal se basa en la edad del organismo huésped, y en los factores genéticos y ambientales.

La microbiota intestinal desempeña un papel relevante, ya que está involucrada principalmente en el desarrollo y crecimiento del sistema inmunitario y en la regulación de varias vías metabólicas fundamentales. Las alteraciones cuantitativas y/o cualitativas de la microbiota intestinal pueden afectar la homeostasis, lo que lleva al desarrollo de una serie de enfermedades metabólicas, como la obesidad, la diabetes, la enfermedad renal crónica y la aterosclerosis; y enfermedades intestinales, como las enfermedades inflamatorias del intestino y el cáncer colorrectal. La microbiota intestinal interactúa directamente con el entorno de la mucosa adyacente, afecta la permeabilidad intestinal e influye en la actividad inflamatoria local y sistémica.^[15]

El microbioma gastrointestinal ha ganado mucho interés gracias a la experimentación en sujetos diabéticos humanos y ratones diabéticos no obesos (NOD) ^[12]. Los modelos de roedores, particularmente el ratón NOD, han proporcionado una gran cantidad de datos sobre la compleja etiología genética y la degradación de la tolerancia inmunológica en la DT1. NOD es una cepa de ratón consanguínea con una alta incidencia de diabetes autoinmune espontánea. La diabetes en el ratón NOD comparte muchas características con múltiples aspectos de la DT1 humana, incluida la susceptibilidad genética, la inmunopatogenia y la capacidad de respuesta a las influencias ambientales.

Al inicio del estudio del modelo NOD, los investigadores observaron que la incidencia de DT1 en ratones NOD estaba fuertemente afectada por el estado de higiene de la colonia y la exposición a una amplia gama de microorganismos, y que productos derivados de los microbios podían suprimir la DT1. A la luz de las asociaciones no concluyentes entre la higiene y la incidencia de DT1 en la

población humana, estas observaciones llevaron a los estudios sobre los efectos de la exposición microbiana y la colonización en DT1 en el modelo NOD.

Los TLR detectan la exposición a patrones moleculares asociados a patógenos y regulan las respuestas inmunes del huésped. MyD88 es una proteína adaptadora común para múltiples TLR, lo que la convierte en una molécula crucial para la detección inmune innata, y probablemente es importante en la comunicación cruzada microbiana inmune. Para investigar el papel de la exposición microbiana y la detección inmune innata en DT1, se generaron ratones NOD genéticamente deficientes en MyD88 (NOD.MyD88^{2/2}) bajo condiciones específicas libres de patógenos (SPF) o libres de gérmenes (GF). Los ratones NOD.MyD88^{2/2} desarrollaron diabetes bajo SPF pero, sorprendentemente, no bajo condiciones de GF. Estos resultados sugirieron que la señalización dependiente de MyD88 era importante para el desarrollo de T1D, y que el efecto protector de la deficiencia de MyD88 dependía de la presencia de microbiota.^[16] Esto indica que las bacterias comensales, especialmente las bacterias intestinales, desempeñan un papel muy importante en la activación de la enfermedad autoinmune.^[17]

Estos datos proporcionaron los primeros vínculos claros entre la detección innata de la microbiota, las alteraciones resultantes en la composición de la microbiota y el desarrollo de DT1 en el ratón NOD. El análisis de varios animales NOD de señalización y eliminación de TLR en condiciones de GF ayudó a refinar los posibles roles de los TLR en la interferencia inmune-microbiana y DT1.^[16]

En la siguiente tabla resumimos algunas de las bacterias estudiadas en asociación con TD1.

BACTERIA	GRAM+ O GRAM -	MODO DE ACTUACIÓN	PROTECCIÓN FRENTE O ACELERACIÓN DE LA TD1
-SFB (Bacterias Filamentosas Segmentadas) - <i>Candidatus</i> <i>Arthromitus</i>	Positivas	Inducen la respuesta de las Th17	-Efecto protector -No tiene ningún efecto
<i>Lactobacillus johnsonii</i> y <i>L. reuteri</i>	Positiva	Actúan como probióticos saludables	Efecto protector
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Negativa	Patógeno que causa neumonía	Efecto protector
<i>Bifidobacterium</i>	Positiva	A menudo actúa como probiótico saludable	Acelerador
<i>Streptococcus</i>	Positiva	Algunos de ellos actúan como patógenos y otros son bacterias comensales en la boca, piel, intestino y tracto respiratorio superior	Efecto protector
<i>Akkermansia muciniphila</i>	Negativa	Lleva a cabo un efecto degradante de la mucina, a menudo antiinflamatorio.	Efecto protector
<i>Bacteroides</i>	Negativa	Lleva a cabo el procesamiento de	Acelerador

		moléculas complejas para compuestos más simples en el intestino del huésped.	
<i>Leptotrichia goodfellowii</i>	Negativa	Se trata de una bacteria comensal oral, pero puede actuar como patógeno en pacientes inmunocomprometidos.	Acelerador

TABLA 1. Efecto de distintas bacterias sobre el desarrollo de la DMT1. Tomada de Hu Y, Wong FS y Wen L [17].

Varios informes han demostrado que la colonización por algunas bacterias específicas en el intestino puede proteger a los ratones de desarrollar diabetes tipo 1; estas bacterias incluyen SFB, *Lactobacillus johnsonii*, así como algunas especies de *Streptococcus*, y extractos de glicoproteínas de *Klebsiella pneumoniae*.

Las SFB son un grupo de bacterias Gram positivas, anaeróbicas y comensales, de las cuales se encontró que inducen células Th17 intestinales en la lámina propia (LP). Hay informes que muestran que la colonización del intestino de ratones NOD con SFB puede inducir una población sustancial de células Th17 en la LP y proteger a las hembras NOD del desarrollo de la diabetes. Sin embargo, no encontramos que SFB confiriera protección frente a la diabetes en ratones NOD. Un estudio realizado por Yurkovetskiy y colaboradores también mostró que SFB no protegía a los ratones GF NOD del desarrollo de la diabetes; sin embargo, SFB redujo el desarrollo de DT1 en ratones GF NOD machos después de la colonización con otras bacterias intestinales. Por tanto, es posible que la aparición de DT1 sea modulada por la interacción de SFB con otros microbios que constituyen el microbioma. Dado que

los SFB son un grupo de bacterias, son diferentes entre sí. Es, por lo tanto, concebible que diferentes cepas puedan tener diferentes efectos biológicos.^[17]

El patrón de abundancia relativa de bacterias intestinales es diferente entre los estudios realizados. Sin embargo, independientemente de la etnia, la edad y la geografía, todos los estudios han detectado que *Bacteroides* es el género principal que conduce a la disbiosis asociada a DT1. Además, existe una relación directamente proporcional entre el número de autoanticuerpos asociados a DT1 y la abundancia de *Bacteroides*. Un hallazgo interesante de Davis-Richardson y colaboradores fue la identificación de dos especies específicas que causaron el aumento de la abundancia intestinal de *Bacteroides*: *B. dorei* y *B. vulgatus*. Por lo tanto, los autores propusieron usarlos como predictores de autoinmunidad asociada a DT1. Sin embargo, no existen otros estudios que confirmen la mayor presencia de estas especies en otras poblaciones o su poder como herramienta de predicción para la DT1.^[18]

Se han realizado estudios de casos y controles donde la microbiota intestinal se comparó entre los niños con DT1 y los niños no diabéticos. La abundancia de *Bacteroides* fue sustancialmente mayor en los casos, mientras que *Prevotella* fue considerablemente más abundante en los controles. Los productores de lactato (*Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Bifidobacterium* y *Streptococcus*) fueron más comunes en los casos en comparación con los productores de butirato (*Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Anaerostipes*, *Roseburia*, *Subdoligranulum*, *Faecalibacterium*) que fueron más abundantes en los controles. Estudios adicionales mostraron que los *Streptococcus* y los *Bacteroidetes* estaban más representados en los niños diabéticos, mientras que la abundancia combinada de *Clostridium clusters* IV y XIVa fue mayor en los niños sanos.^[15]

El diseño de la barrera epitelial intestinal evita que los antígenos de los alimentos, las bacterias patógenas y las comensales salgan de la luz intestinal e induzcan una respuesta inmune sistémica.^[13] La barrera intestinal regula la

permeabilidad de la mucosa intestinal. Es una unidad funcional, organizada en un sistema de múltiples capas, que abarca varios componentes. Desde la capa externa hasta la interna, la barrera consiste en microbiota intestinal, moco, células epiteliales y células inmunes innatas y adaptativas que forman el tejido linfoide asociado al intestino (GALT).^[19]

Los microorganismos de la microbiota pueden regular la arquitectura de la barrera intestinal, alterando la permeabilidad de la misma. Las células epiteliales están unidas entre sí por proteínas estructurales como la Zonulina, la Claudina, la Ocludina y la Actina. La *Escherichia coli* (*E. coli*) enteropatógena actúa directamente sobre la distribución de Ocludina y *Clostridium difficile* a través de sus toxinas A y B, puede desorganizar la Actina y disociar el complejo de Zonulina, aumentando la permeabilidad por vía paracelular. Además, *Vibrio cholerae* produce la toxina Zonula Occludens, que es homóloga y compite con la Zonulina causando la pérdida de las uniones apretadas. Como resultado, los antígenos dietéticos y los productos microbiológicos pueden pasar a través del intestino permeable e iniciar el desarrollo de una respuesta autoinmune en individuos genéticamente predispuestos.^[20]

Un estudio realizado por Bosi y colaboradores sugirió que el aumento de la permeabilidad intestinal precedió al inicio clínico de la DT1. Sin embargo, todos los estudios, hasta el momento en seres humanos, no han demostrado que el aumento de la permeabilidad intestinal sea la causa y no una consecuencia de la aparición de DT1. Es poco probable que el aumento de la permeabilidad intestinal por sí solo sea suficiente para inducir la DT1. Sin embargo, otros estudios con roedores sugieren que el aumento de la permeabilidad intestinal puede ser la causa y no una consecuencia de la DT1. Lee y colaboradores demostraron que la interrupción de la barrera intestinal inducida por la infección por *Citrobacter rodentium* aceleró la insulitis en ratones NOD. Del mismo modo, si los ratones se infectaron con una cepa incapaz de alterar la integridad intestinal, la insulitis no se vio afectada.^[13]

Los productos derivados de la microbiota funcionan como mediadores en la comunicación entre las bacterias y el sistema inmunitario del huésped, lo que produce respuestas proinflamatorias o antiinflamatorias y podrían ser un factor involucrado en la autoinmunidad de las células β y la DT1.^[21]

Los ácidos grasos de cadena corta (SCFA) son productos de fermentación microbiana que tienen efectos significativos en la salud de la pared gastrointestinal como, por ejemplo, actuar como fuente de energía, como agentes antiinflamatorios, angiogénicos y vasodilatadores, agentes promotores y agentes de curación de heridas. Estos productos de fermentación microbiana también afectan al metabolismo de los músculos, del hígado, del cerebro y del tejido adiposo.^[22]

El lactato es un sustrato que puede transformarse en butirato o, en otros, ácidos grasos de cadena corta, como acetato, succinato y propionato durante su fermentación bacteriana anaeróbica en el intestino, dependiendo del tipo de microbiota. El modelo de lactato parece ser la explicación más sólida posible para comprender el vínculo entre la DT1 y la disbiosis (Figura 5). Según este modelo, la presencia de bacterias productoras de ácido láctico y butirato, como *Prevotella* y *Akkermansia*, ayuda a mantener un epitelio saludable. Esto se debe a que el butirato contribuye a la síntesis de mucina (una glicoproteína que mantiene la integridad del epitelio intestinal, con efectos beneficiosos contra la inflamación en los tejidos intestinales) y al ensamblaje de uniones estrechas, reduciendo al mismo tiempo la translocación bacteriana. En contraste, cuando microorganismos como *Bacteroides* y *Veillonella* se albergan en abundancia, este sustrato sigue el camino hacia el succinato, el acetato y el propionato. Estos productos comprometen la síntesis de mucina y aumentan la permeabilidad paracelular al alterar las uniones estrechas.^[18]

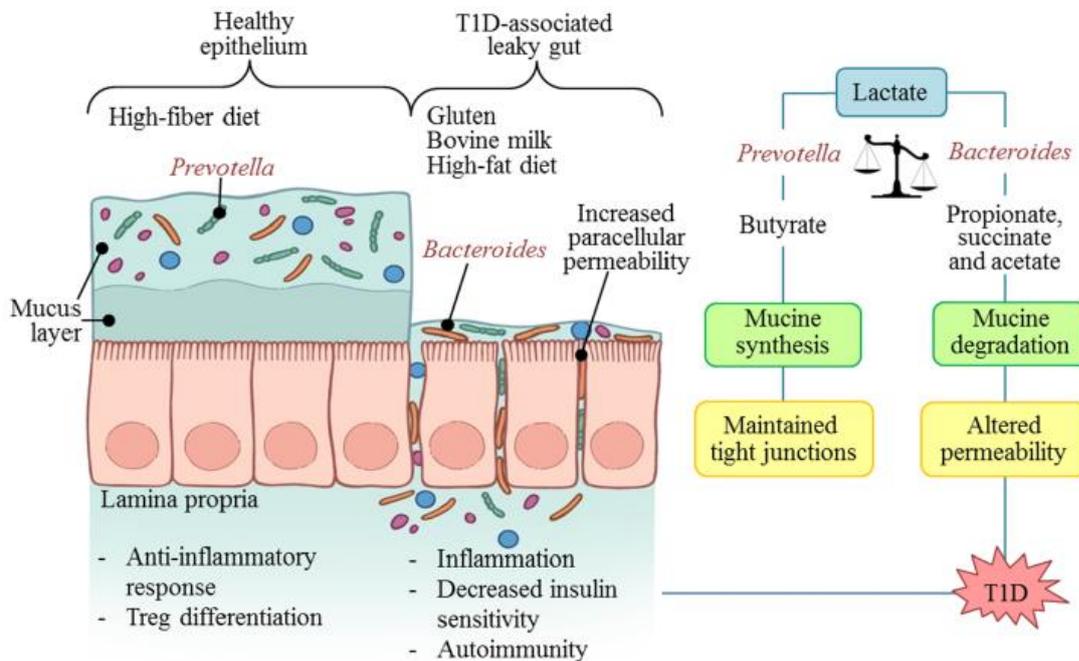


FIGURA 5. La dieta y los mecanismos asociados a la microbiota en el desarrollo de la autoinmunidad y la diabetes tipo 1 (T1D). Tomada de Mejía-León ME y Barca AM. [18]

El butirato puede contribuir a mantener la respuesta antiinflamatoria en el intestino sano mediante la inhibición de la activación de NF- κ B, la señalización a través de receptores acoplados a proteína G y la modulación de los sistemas de defensa antioxidantes, la producción de óxido nítrico y la expresión de las citocinas inflamatorias. El butirato también mejora la diferenciación extra-tímica de las células Treg, mientras que otros SCFA, como el acetato, bloquean este proceso.[23]

El butirato se ha asociado con la expresión del péptido antimicrobiano relacionado con la catelicidina (CRAMP) en las células β de los ratones NOD. Se ha demostrado que este péptido protege contra el desarrollo de DT1 al inducir una respuesta reguladora y suprimir el proceso inflamatorio en los islotes pancreáticos de ratones prediabéticos.

El receptor 2 de ácido graso libre (FFAR2) es uno de los receptores acoplados a la proteína G que puede ser activado por el butirato derivado de la microbiota. Este receptor participa en la regulación de la señalización de la insulina en el tejido adiposo y en el mantenimiento de la homeostasis energética. Su activación promueve la secreción de GLP-1 en el intestino, la supresión de la acumulación de grasa y, por lo tanto, una mayor sensibilidad a la insulina. Este es un mecanismo interesante porque, aunque el problema principal en la DT1 no es la resistencia a la insulina, existe una teoría que afirma (la teoría del acelerador de la diabetes) que en la DT1, la constitución corporal, la resistencia a la insulina y la autoinmunidad son tres procesos que aceleran la pérdida de células beta por apoptosis.^[24]

Recientemente, los efectos antibióticos sobre el desarrollo de DT1 se han analizado más a fondo. Se ha encontrado que tanto la administración de antibióticos de amplio espectro, que eliminan casi por completo la microbiota comensal, como el uso de antibióticos selectivos, que afectan la composición microbiana y limitan ciertos grupos bacterianos, aumentan la incidencia de DT1 en ratones NOD.^[25]

La diabetes inducida por antibióticos se correlaciona con cambios en el microbioma caracterizado por una diversidad reducida, patobiontes enriquecidos, agotamiento de los microbios protectores y cambios generales en el metagenoma, incluidos varios grupos de genes involucrados en el metabolismo. De manera similar, se ha descubierto que el tratamiento con antibióticos reduce los metabolitos microbianos de los ácidos grasos de cadena corta, que se sabe que protegen contra la diabetes.^[26]

No obstante, cuando se utiliza el tratamiento con antibióticos para estudiar el efecto de la microbiota intestinal en la enfermedad, se debe tener en cuenta el momento de administración, la duración del tratamiento y el tipo de antibiótico utilizado, puesto que en función de esto, los resultados pueden ser muy diversos y sorprendentes.

El tratamiento con antibióticos en ratones adultos no es tan efectivo como el tratamiento prenatal o neonatal para alterar el curso de la diabetes tipo 1.

Se ha publicado un estudio que muestra que los ratones NOD tratados con neomicina/ polimixina B/ estreptomicina (NPS) estaban protegidos del desarrollo DT1. Esta protección fue más significativa cuando los ratones se trataron en la etapa prenatal. Está claro que cuanto antes los ratones NOD recibieran los antibióticos, mejor sería la protección contra el desarrollo de la diabetes. En este estudio, los ratones NOD tratados con NPS en diferentes puntos de edad temprana retrasaron y en general redujeron la aparición de T1D. Cuando las madres embarazadas fueron tratadas con antibióticos, las crías estaban más protegidas de la diabetes, mientras que los ratones que recibían antibióticos desde el nacimiento también estaban protegidos contra el desarrollo de la enfermedad. Aquí, el tratamiento con NPS no solo generó una composición bacteriana intestinal que era protectora, sino que también quedó claro que el momento del tratamiento fue muy importante para inducir los efectos. [27]

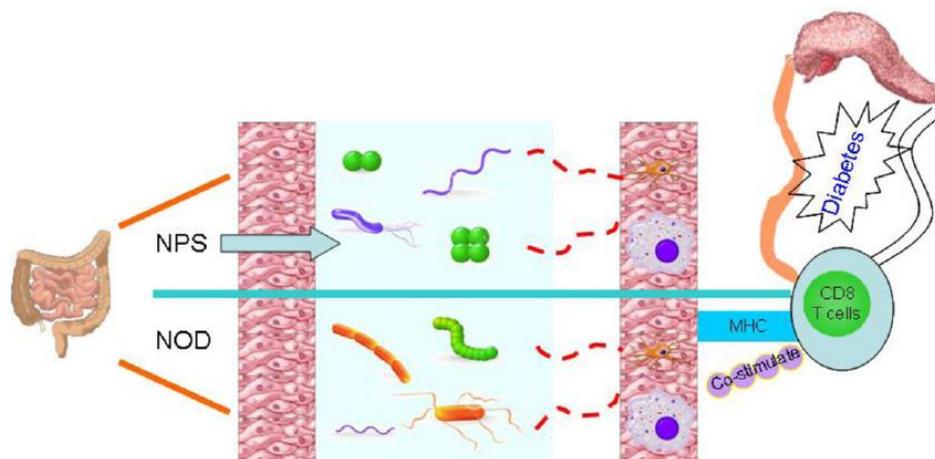


FIGURA 6. Cómo afectan los antibióticos a la autoinmunidad de las células beta pancreáticas: la composición de la microbiota intestinal se altera después del tratamiento con antibióticos (NPS) y las células presentadoras de antígenos expuestas a las bacterias alteradas en el intestino

presentan una capacidad deficiente de presentación de antígeno a las células T CD8, que a su vez alivian la insulinitis en el páncreas y protegen al huésped del desarrollo de la diabetes. *Tomada de Brugman S, Klatter FA, Visser JT, Wildeboer-Veloo AC, Harmsen HJ, Rozing J, et al.* [28]

En contraposición a lo dicho anteriormente, se realizó otro estudio donde se dio a las ratonas NOD embarazadas Vancomicina por vía oral-gástrica justo antes de que dieran a luz, y continuaron este tratamiento durante el destete y posteriormente con la descendencia hasta el inicio de la diabetes. Encontraron que la Vancomicina aceleraba la diabetes en ratones NOD en comparación con los ratones NOD que recibieron agua exclusivamente. Aquí el tratamiento con vancomicina no solo no generó una composición bacteriana intestinal protectora, si no que disminuyó la riqueza de los microbios intestinales. [29]

En general, estos estudios sugieren que la microbiota intestinal en la vida muy temprana (prenatal o neonatal) puede tener un impacto fundamental en el sistema inmunitario del huésped. Otros estudios han demostrado que la exposición microbiana durante la vida temprana es importante para el desarrollo y mantenimiento del sistema inmunológico y que los ratones libres de gérmenes son más susceptibles a desarrollar DT1. [30]

6. CONCLUSIONES

Tras la realización de la revisión bibliográfica se ha podido establecer en relación con los objetivos las siguientes conclusiones:

1. El estado funcional de las células β desempeña un papel en la patogénesis de la diabetes tipo 1.

Actualmente se acepta que la diabetes tipo 1 es una enfermedad autoinmune en la que las células T desempeñan un papel importante. Estas células son clave en la destrucción, por mecanismos autoinmunes, de las células β . Los diferentes subconjuntos de células T se comunican entre sí y con las células β productoras de insulina en este proceso, con el objetivo no solo

de dañar a las células tisulares, sino también para la regulación linfocitaria.

Además de estas células, diferentes componentes del sistema inmunitario han sido implicados en la autoinmunidad que conduce a la destrucción de las células β , incluidas las células B, los macrófagos y las células dendríticas.

No obstante, todos de los mecanismos implicados en esta destrucción aún no están completamente claros.

2. La diabetes tipo 1 no solo tiene un componente genéticamente hereditario que determina la susceptibilidad a la enfermedad, sino que la interacción con el entorno es una parte muy importante de la patogénesis.

La microbiota ha sido reconocida como factor ambiental clave que afecta al desarrollo de la DT1.

Está claro que muchos factores pueden afectar la composición de la microbiota intestinal, que a su vez modula el sistema inmunológico y contribuye a la condición de salud o enfermedad. Los estudios en modelos de roedores demuestran que la microbiota intestinal tiene efectos esenciales en el desarrollo y la función del sistema inmunológico del huésped.

3. Los estudios en ratones NOD sugieren que los individuos que progresan hacia la DT1 muestran una disminución en la diversidad de microbiota y disbiosis intestinal, caracterizada por la pérdida de organismos beneficiosos, acompañada de un aumento de *Bacteroides*.
4. No es evidente que el aumento de la permeabilidad intestinal sea la causa y no lo consecuencia de la DT1, puesto que no existe ningún estudio en humanos que lo demuestre, a pesar de que sí que haya sido probado en modelos de roedores.

5. En la patogénesis de la diabetes, los metabolitos producidos por la microbiota intestinal como los ácidos grasos de cadena corta, juegan un papel importante en su desarrollo. Sin embargo, el impacto exacto de los microbios intestinales y sus metabolitos en la incidencia y la patogénesis de la diabetes aún no se ha definido claramente.
6. El uso de antibióticos puede tener un fuerte impacto en el desarrollo de la diabetes, dado que el tratamiento con los mismos puede alterar significativamente las bacterias intestinales, así como la composición de las bacterias en otros sitios del organismo. Siempre se ha de tener en cuenta el momento de administración, la duración del tratamiento y el tipo de antibiótico utilizado, ya que en función de esto, los resultados pueden ser diferentes. No obstante, se requiere más investigación y, en particular, más trabajo para identificar qué composición de la microbiota intestinal promueve la enfermedad y cómo eliminar este tipo de microbioma intestinal.
7. En general, los datos sobre modelos animales son prometedores, pero se necesitarán estudios adicionales para concluir resultados en humano. Los hallazgos en humanos son escasos, no unívocos y, a menudo, se basan en un tamaño de muestra pequeño.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Delves- Peter J., Martin-Seamus J., Burton-Dennis R., Roitt-Ivan M. Roitt Inmunología Fundamentos. 12ª edición. México: Editorial Médica Panamericana; 2014.
2. Szablewski L. Role of immune system in type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Int Immunopharmacol.* 2014; 22(1):182-91. DOI: 10.1016/j.intimp.2014.06.033
3. Longo-Dan L., Kasper-Dennis L., Jameson J.L., Fauci-Anthony S., Hausser- Stephen L., Loscalzo J. Harrison Principios de Medicina Interna. 18ª edición. México: McGraw-Hill Interamericana Editores; 2012.
4. Frayn-Keith N. Regulación del metabolismo: una perspectiva humana. Barcelona, España: Ediciones Omega; 1998.
5. Boron-Walter F., Boulpaep-Emile L. Fisiología médica. 3ª edición. Barcelona, España: Elsevier; 2017.
6. Hassan GA, Sliem HA, Ellethy AT, Salama Mel-S. Role of immune system modulation in prevention of type 1 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012; 16(6):904-9. DOI: 10.4103/2230-8210.102989
7. Korpos E, Sorokin L. The peri-islet basement membrane, a barrier to infiltrating leukocytes in type 1 diabetes in mouse and human. *Diabetes.* 2013; 62(8):e14. DOI: 10.2337/db13-0543
8. Boldison J, Wong FS. Immune and Pancreatic β Cell Interactions in Type 1 Diabetes. *Trends Endocrinol Metab.* 2016; 27(12):856-867. DOI: 10.1016/j.tem.2016.08.007
9. Friedman RS, Lindsay RS, Lilly JK, Nguyen V, Sorensen CM, Jacobelli J, et al. An evolving autoimmune microenvironment regulates the quality of effector T cell restimulation and function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014; 111(25):9223-8. DOI: 10.1073/pnas.1322193111
10. Pietropaolo M, Surhigh JM, Nelson PW, Eisenbarth GS. Primer: immunity and autoimmunity. *Diabetes.* 2008; 57(11):2872-82. DOI: 10.2337/db07-1691

11. Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol.* 2003; 3(1):23–35. DOI: 10.1038/nri978
12. Sohail MU, Althani A, Anwar H, Rizzi R, Marei HE. Role of the Gastrointestinal Tract Microbiome in the Pathophysiology of Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res.* 2017;2017:9631435. DOI: 10.1155/2017/9631435
13. Gülden E, Susan-Wong F, Wen L. The Gut Microbiota and Type 1 Diabetes. *Clin Immunol.* 2015; 159(2):143–53. DOI:10.1016/j.clim.2015.05.013
14. Aw W, Fukuda S. Understanding the role of the gut ecosystem in diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 2018; 9(1):5-12. DOI: 10.1111/jdi.12673
15. Bibbò S, Dore MP, Pes GM, Delitala G, Delitala AP. Is there a role for gut microbiota in type 1 diabetes pathogenesis? *Ann Med.* 2017; 49(1):11-22. DOI: 10.1080/07853890.2016.1222449
16. Paun A, Yau C, Danska JS. The Influence of the Microbiome on Type 1 Diabetes. *J Immunol.* 2017; 198(2):590-5. DOI: 10.4049/jimmunol.1601519
17. Hu Y, Wong FS, Wen L. Antibiotics, gut microbiota, environment in early life and type 1 diabetes. *Pharmacol Res.* 2017; 119:219-26. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.01.034
18. Mejía-León ME, Barca AM. Diet, Microbiota and Immune System in Type 1 Diabetes Development and Evolution. *Nutrients.* 2015; 7(11):9171-84. DOI: 10.3390/nu7115461
19. Vaarala O, Atkinson MA, Neu J. The "perfect storm" for type 1 diabetes: the complex interplay between intestinal microbiota, gut permeability, and mucosal immunity. *Diabetes.* 2008; 57(10):2555-62. DOI: 10.2337/db08-0331
20. Sharma R, Young C, Neu J. Molecular modulation of intestinal epithelial barrier: contribution of microbiota. *J Biomed Biotechnol.* 2010; 2010:305879. DOI: 10.1155/2010/305879

21. Wagner BD, Frank DN, Zipris D. Alterations in intestinal microbiota correlate with susceptibility to type 1 diabetes. *Diabetes*. 2015; 64(10):e41. DOI: 10.2337/dbi15-0009
22. Sagar NM, Cree IA, Covington JA, Arasaradnam RP. The interplay of the gut microbiome, bile acids, and volatile organic compounds. *Gastroenterol Res Pract*. 2015; 2015:398585. DOI: 10.1155/2015/398585
23. Knip M, Honkanen J. Modulation of Type 1 Diabetes Risk by the Intestinal Microbiome. *Curr Diab Rep*. 2017; 17(11):105. DOI: 10.1007/s11892-017-0933-9
24. Akerblom HK, Knip M. Putative environmental factors in Type 1 diabetes. *Diabetes Metab Rev*. 1998; 14(1):31-67.
25. Giancchetti E, Fierabracci A. On the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus: the role of microbiota. *Immunol Res*. 2017; 65(1):242-56. DOI: 10.1007/s12026-016-8832-8
26. Brown K, Godovannyi A, Ma C, Zhang Y, Ahmadi-Vand Z, Dai C, et al. Prolonged antibiotic treatment induces a diabetogenic intestinal microbiome that accelerates diabetes in NOD mice. *ISME J*. 2016; 10(2):321-32. DOI: 10.1038/ismej.2015.114
27. Mullaney JA, Stephens JE, Costello ME, Fong C, Geeling BE, Gavin PG, et al. Type 1 diabetes susceptibility alleles are associated with distinct alterations in the gut microbiota. *Microbiome*. 2018; 6(1):35. DOI: 10.1186/s40168-018-0417-4
28. Brugman S, Klatter FA, Visser JT, Wildeboer-Veloo AC, Harmsen HJ, Rozing J, et al. Antibiotic treatment partially protects against type 1 diabetes in the Bio-Breeding diabetes-prone rat. Is the gut flora involved in the development of type 1 diabetes? *Diabetologia*. 2006; 49(9):2105-8. DOI: 10.1007/s00125-006-0334-0
29. Hansen CH, Krych L, Nielsen DS, Vogensen FK, Hansen LH, Sorensen SJ, et al. Early life treatment with vancomycin propagates *Akkermansia muciniphila* and reduces diabetes incidence in the NOD mouse. *Diabetologia*. 2012; 55(8):2285-94. DOI: 10.1007/s00125-012-2564-7

30. Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, Berry RJ, Hobbs CA, Hu DJ. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: National Birth Defects Prevention Study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009; 163(11):978-85. DOI: 10.1001/archpediatrics.2009.188

