

Conferencias y Simposios

SIMPÓSIO: De la investigación básica a la aplicación clínica

Coordinador: Gustavo Frechtel

Autoinmunidad celular contra la célula beta

Marcelo Perone

Doctor de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP), Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Laboratorio de Inmuno-Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Instituto de Investigaciones en Medicina Traslacional (IIMT) CONICET-Universidad Austral, Profesor de la Facultad de Ciencias Biomédicas, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad inflamatoria y autoinmune crónica con destrucción selectiva de las células β pancreáticas. Se la ha considerado una enfermedad exclusivamente mediada por el sistema inmune, en la cual linfocitos T reconocen autoantígenos de la célula β -insulina/proinsulina, GAD65, IA-2 y ZnT8- e inducen un proceso inflamatorio progresivo que culmina en deficiencia de insulina.

Recientemente, se ha consolidado un modelo según el cual la célula β no constituye una víctima pasiva de la autoinmunidad, sino que participa activamente en un diálogo bidireccional con el sistema inmune, contribuyendo a la iniciación, amplificación y progresión del daño celular¹.

La susceptibilidad genética se asocia con haplotipos HLA-II, especialmente HLA-DR3-DQ2 y HLA-DR4-DQ8, aunque numerosos genes no HLA también contribuyen al riesgo. Factores ambientales, incluyendo infecciones virales, dieta, microbiota intestinal y estrés metabólico, podrían actuar como desencadenantes en individuos genéticamente predispuestos. Antes de la aparición clínica de la enfermedad existe una fase preclínica variable en el tiempo caracterizada por la presencia de autoanticuerpos y alteraciones funcionales de la célula β .

Actualmente se reconoce que las células β sometidas a estrés inflamatorio, metabólico o del retículo endoplasmático (ER) pueden aumentar significativamente su inmunogenicidad. La exposición a citoquinas proinflamatorias activa vías intracelulares de estrés, incrementa la expresión de moléculas HLA-I, favorece la producción de quimioquinas y promueve la generación de neoantígenos capaces de amplificar la respuesta autoinmune. Además, procesos como el *alternative splicing*, la formación de híbridos peptídicos y diversas modificaciones postraduccionales pueden originar nuevos epítopes reconocidos por linfocitos T autorreactivos. Entre estas modificaciones, como ejemplo, aparece la citrulinización de la proteína chaperona BiP/GRP78 (Binding Immunoglobulin Protein) generando neoepítopes inmunogénicos detectados en pacientes con DM1². Estos hallazgos posicionan a la célula β como un actor dinámico en el diálogo inmunológico.

La comprensión de la interacción bidireccional entre inmunidad y célula β posee importantes implicancias terapéuticas. Aunque tratamientos inmunomoduladores, como los anticuerpos anti-CD3, pueden retrasar la progresión de la enfermedad, su eficacia es limitada³. Por esto, estrategias terapéuticas novedosas y abarcativas deberían combinar inmunoterapia con enfoques destinados a preservar o aumentar la resiliencia de la célula β . Entre ellos se incluyen agentes que reducen el estrés del ER, inhibidores de vías inflamatorias intracelulares, moduladores metabólicos y estrategias capaces de inducir respuestas adaptativas protectoras (hormesis)⁴.

En conjunto, esta visión propone que la DM1 surge de una interacción compleja entre predisposición genética, sistema inmune y vulnerabilidad intrínseca de la célula β , abriendo nuevas oportunidades para terapias combinadas orientadas tanto a frenar la autoinmunidad mediadas por células como a preservar la función celular β .

Bibliografía

1. Roep BO, Thomaidou S, van Tienhoven R, Zaldumbide A. Type 1 diabetes mellitus as a disease of the β -cell (do not blame the immune system?). *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(3):150-161. doi:10.1038/s41574-020-00443-4.
2. Rondas D, Crèvecoeur I, D'Hertog W, Bomfim Ferreira G, Staes A, Garg AD, et al. Citrullinated glucose-regulated protein 78 is an autoantigen in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2015;64(2):573-586. doi:10.2337/db14-0621.
3. Ramos EL, Dayan CM, Chatenoud L, Sumnik Z, Simmons KM, Szypowska A, Gitelman SE, Knecht LA, Niemoeller E, Tian W, Herold KC; PROTECT Study Investigators. Teplizumab and β -cell function in newly diagnosed type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2023;389(23):2151-2161. doi:10.1056/NEJMoa2308743.
4. Sétula C, Pensado-Evans I, Scelza-Figueroa A, Orellano MS, Rodríguez-Valero I, Spinedi E, Mirmira RG, Andreone L, Perone MJ. IL-1 β priming triggers an adaptive stress response that enhances pancreatic β -cell resilience to subsequent cytotoxic inflammatory insult. *Cell Death Dis.* 2025;16:744. doi:10.1038/s41419-025-08059-0.

Palabras clave: autoinmunidad celular; célula beta; diabetes.

SYMPOSIUM: From basic research to clinical application

Coordinator: Gustavo Frechtel

Autoimmunity directed against pancreatic β cells in type 1 diabetes

Marcelo Perone

PhD from the National University of La Plata (UNLP), Researcher at the National Scientific and Technical Research Council (CONICET), Laboratory of Immuno-Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Institute of Translational Medicine Research (IIMT) CONICET-Austral University, Professor at the Faculty of Biomedical Sciences, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina

Type 1 diabetes (T1D) is a chronic inflammatory autoimmune disease characterized by the selective destruction of pancreatic β cells. It has traditionally been regarded as an exclusively immune-mediated disease in which T cells recognize β -cell autoantigens -including insulin/proinsulin, GAD65, IA-2, and ZnT8- and trigger a progressive inflammatory process that ultimately leads to insulin deficiency.

More recently, a model has gained acceptance in which the β cell is not merely a passive victim of autoimmunity but actively participates in bidirectional crosstalk with the immune system, thereby contributing to the initiation, amplification, and progression of cellular damage¹.

Genetic susceptibility is associated with HLA class II haplotypes, particularly HLA-DR3-DQ2 and HLA-DR4-DQ8, although numerous non-HLA genes also contribute to disease risk. Environmental factors, including viral infections, diet, gut microbiota, and metabolic stress, may act as triggers in genetically predisposed individuals. Before the clinical onset of the disease, there is a preclinical phase of variable duration characterized by the presence of islet autoantibodies and functional alterations in β cells.

It is now recognized that β cells exposed to inflammatory, metabolic, or endoplasmic reticulum (ER) stress can become markedly more immunogenic. Exposure to proinflammatory cytokines activates intracellular stress pathways, increases the expression of HLA class I molecules, promotes chemokine production, and favors the generation of neoantigens capable of amplifying the autoimmune response. In addition, processes such as alternative splicing, hybrid peptide formation, and various post-translational modifications can generate novel epitopes recognized by autoreactive T cells. One example is the citrullination of the chaperone protein BiP/GRP78 (binding immunoglobulin protein), which generates immunogenic neoepitopes detected in patients with T1D². These findings position the β cell as a dynamic participant in immune crosstalk.

Understanding the bidirectional interaction between the immune system and β cells has important therapeutic implications. Although immunomodulatory treatments, such as anti-CD3 antibodies, can delay disease progression, their efficacy remains limited³. Therefore, novel and more comprehensive therapeutic strategies should combine immunotherapy with approaches aimed at preserving or enhancing β -cell resilience. These may include agents that reduce ER stress, inhibitors of intracellular inflammatory pathways, metabolic modulators, and strategies capable of inducing protective adaptive responses through hormesis⁴.

Taken together, this perspective proposes that T1D arises from a complex interplay among genetic predisposition, the immune system, and the intrinsic vulnerability of β cells, thereby opening new opportunities for combination therapies designed both to suppress cell-mediated autoimmunity and to preserve β -cell function.

Key words: cellular autoimmunity; beta cell; diabetes.