

Conferencias y Simposios

SIMPOSIO 6: Diabetes autoinmune: heterogeneidad en sus presentaciones clínicas

Coordinadora: Dra. Carmen Mazza

Genética de predisposición HLA y no HLA

Dra. Gloria Cerrone

Facultad de Farmacia y Bioquímica, Laboratorio de Diabetes y Metabolismo, Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM, UBA-CONICET), Hospital de Clínicas "José de San Martín", Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune de tipo multifactorial. Los factores genéticos y ambientales, y su interacción, influyen en múltiples mecanismos que contribuyen en grado variable al desarrollo y progresión de la diabetes en cada individuo.

La heterogeneidad se debe a su naturaleza poligénica, con interacciones de múltiples genes y el aporte de factores ambientales que desencadenan la patología. Las variantes genéticas más frecuentes reflejan la heterogeneidad en cada una de las presentaciones: temprana o infanto juvenil, en el adulto entre 20 y 40 años o en los individuos con LADA (diabetes autoinmune latente del adulto).

La presencia de alelos de HLA de clase II de alto riesgo se encuentra mayormente presente en las poblaciones infanto juveniles, y disminuye su frecuencia en las presentaciones adultas, donde toman un rol más frecuente los genes no HLA en la susceptibilidad. Algunos alelos de clase I del HLA aceleran la progresión a la DM1 clínica después del desarrollo de múltiples autoanticuerpos.

Las variantes asociadas a DM2 se presentan con frecuencia en individuos adultos con DM1. Los portadores de variantes del TCF7L2 (un factor de transcripción que estimula la secreción de insulina en el páncreas) presentan un fenotipo inmunológico y metabólico más leve en el diagnóstico por mecanismos patógenos similares a la DM2.

La predisposición genética se completa con el aporte simultáneo de pequeños riesgos otorgados por variantes genéticas en múltiples genes, 60 loci no HLA, con diferente implicancia en la fisiopatología de la enfermedad, particularmente en la regulación inmune, la autoinmunidad y la persistencia de las células beta del páncreas. Mutaciones causales definen genes candidatos en las presentaciones más tempranas de la DM1 y en el riesgo de complicaciones.

Se definen *scores* de riesgo genético a través de la suma del riesgo otorgado por variantes genéticas que permiten discriminar entre los diferentes tipos de diabetes (tipo 1, 2, MODY, LADA), identificar individuos que requerirán tratamiento insulínico en menos de 5 años, y su utilidad en algoritmos diagnósticos complejos en edades entre 20 y 40 años.

La comprensión de los factores implicados en la heterogeneidad de la DM1 nos permitirá una medicina de precisión adaptada a los procesos fisiopatológicos específicos subyacentes a la diabetes de cada individuo.

Palabras clave: diabetes; genética.

Bibliografía

- Redondo MJ, et al. The clinical consequences of heterogeneity within and between different diabetes types. Redondo MJ y cols. Diabetologia. 2020;63(10):2040-2048.

SYMPOSIUM 6: Autoimmune diabetes: heterogeneity in its clinical presentations

Coordinator: Dra. Carmen Mazza

HLA and Non-HLA genetic predisposition

Dra. Gloria Cerrone

Faculty of Pharmacy and Biochemistry, Diabetes and Metabolism Laboratory, Institute of Immunology, Genetics and Metabolism (INIGEM, UBA-CONICET), Hospital de Clínicas "José de San Martín", University of Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Type 1 diabetes is a multifactorial autoimmune disease. Genetic and environmental factors, and their interaction, influence multiple mechanisms that contribute to varying degrees of diabetes development and progression in every patient. Heterogeneity is due to its polygenic nature, that is, multiple genes interactions and the contribution of environmental factors that trigger the pathology. The most frequent genetic variations reflect heterogeneity in each manifestation: early or juvenile, adults aged between 20 and 40 years old or in patients with LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults).

High-risk HLA class II alleles are mostly present in infant and adolescent populations, and their frequency decreases in adults, where non-HLA genes play a more frequent role in susceptibility. Some HLA class I alleles accelerate the progression to the clinical T1D after multiple autoantibodies development.

Variations related to type 2 diabetes frequently take place in adults with type 1 diabetes. Carriers of variants of TCF7L2 (a transcription factor that stimulates insulin secretion in the pancreas) present a milder immunological and metabolic phenotype at diagnosis because of pathogenic mechanisms similar to type 2 diabetes.

Genetic predisposition results from simultaneous contributions of small risks caused by genetic variations in multiple genes, 60 non-HLA loci, which have different consequences in the pathophysiology of the disease, mainly in immune regulation, autoimmunity, and persistent beta cells in the pancreas. Causal mutations delimit candidate genes in the earliest manifestations of type 1 diabetes and at risk of complications.

Polygenic risk scores are calculated by summing the risk given by genetic variations which allow discriminating between different types of diabetes (type 1, 2, MODY, LADA), identification of individuals who will require insulin therapy in less than five years, and its usefulness in complex diagnostic algorithms in patients aged between 20 and 40 years old.

Understanding of the factors involved in the heterogeneity of type 1 diabetes will allow precision in medicine adapted to specific pathophysiological processes underlying each patient's diabetes.

Key words: diabetes; genetic.

Bibliography

- Redondo MJ, et al. The clinical consequences of heterogeneity within and between different diabetes types. Redondo MJ y cols. Diabetologia. 2020;63(10):2040-2048.