

Grupo de Inmunología, Inmunopatología y Endocrinología Experimental **IRB Lleida**

Investigadores principales: Dr. Dídac Mauricio y Dr. Joan Verdaguer

El grupo está formado por D. Mauricio (endocrinólogo) y J. Verdaguer (inmunólogo), ambos con una larga trayectoria acreditada de investigación en diabetes, siendo los investigadores principales de un mismo grupo de investigación del IRBLleida, constituido en 2006. A pesar de no desarrollar sus labores de investigación en el mismo centro hasta entonces, ambos investigadores vienen colaborando desde el año 2004 de manera continuada, habiendo dado lugar dicha colaboración hasta el momento a una publicación conjunta (Diabetología 2005;48:1671), y tal como se expone a continuación, se encuentran desarrollando diversos estudios como un grupo único de investigación. En la actualidad el Instituto de investigación IRBLleida, de reciente creación al amparo del hospital Arnau de Vilanova de Lleida y la Facultad de Medicina de la Universidad de Lleida, aglutina en el mismo grupo de investigación a ambos investigadores. Este grupo cuyos IPs son los dos miembros del grupo candidato, y con la denominación de Grupo de Inmunología, Inmunopatología y Endocrinología experimental, se halla reconocido oficialmente por el IRB Lleida desde diciembre de 2006, recibiendo financiación estable del mismo en calidad de grupo competitivo (www.irblleida.org).

1.Descripción de las líneas de investigación (años 2001-2006)

Se describen a continuación los trabajos de investigación de los dos investigadores del grupo, que han confluído en una misma área de investigación, con una doble vertiente básica y clínica. El grupo, por tanto, constituye el marco ideal para desarrollar investigación traslacional.

J. Verdaguer ha centrado sus labores de investigación en el área del estudio de la respuesta inmunológica humoral en el modelo del ratón NOD (non-obese diabetic mouse), y la identificación de potenciales nuevos antígenos con significación patogénica. Dicha trayectoria se ha producido en el LIRAD (Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona), y desde 2006 en la Facultad de Medicina, Universitat de Lleida – IRB Lleida.

D. Mauricio ha desarrollado en este periodo sus trabajos de investigación en tres instituciones diferentes: hasta 2003 en el Hospital de Sabadell donde lideró la puesta en marcha de un nuevo grupo de investigación, como nodo adscrito a la Red de Diabetes y metabolismo; hasta 2006 en el Hospital de Sant Pau (como miembro del grupo de investigación de la Red, IP: F. Blanco), y desde entonces en su institución actual, liderando el grupo candidato a ser miembro del presente CIBER. El área de investigación se ha centrado principalmente en el estudio de la diabetes autoinmune en modelos animales y en humanos.

La investigación llevada a cabo por ambos investigadores ha tenido, como hemos mencionado, las dos vertientes clínica y básica. En el texto que sigue se indican cada una de las líneas y a cual de los descriptores temáticos de la convocatoria se adscriben, según se indica a continuación:

- Descriptor 1: Diabetes mellitus tipo 1. Autoinmunidad
- Descriptor 2: Disfunción, destrucción y regeneración del islote
- Descriptor 3: Genética de la diabetes mellitus

a) Caracterización de la respuesta autoinmune humoral en el ratón NOD (descriptor 1; FIS 03/0775).

Se realizó el estudio fenotípico y funcional de los linfocitos B infiltrantes en islotes pancreáticos en este modelo murino, y se caracterizó la especificidad antigénica de los mismos. Observamos que los linfocitos B infiltrantes en islotes estaban muy afectados por el ambiente insular lo que implicaba una supresión de sus funciones (Diabetes 2007; 56:940).

b) Implicación del sistema nervioso periférico en la patogenia autoinmune en el ratón NOD. Identificación de nuevos autoantígenos implicados en la patogenia de la enfermedad (descriptor 1; JDRF 5-2005-1133)

Para el estudio de la especificidad antigénica de los linfocitos B infiltrantes en islotes pancreáticos durante el desarrollo de la enfermedad, se generaron hibridomas con los mismos, y se analizó la especificidad de los anticuerpos monoclonales secretados. Se determinó que una gran proporción de ellos reconocían sistema nervioso periférico, y contrariamente a lo esperado, muy pocos reconocían autoantígenos propios de célula beta (Diabetes 2005, 54:69). Finalmente, identificamos la periferina, filamento intermedio de citoesqueleto propio de las neuronas del sistema nervioso periférico, como el autoantígeno reconocido por la mayoría de los linfocitos B con reactividad anti-sistema nervioso periférico (J Immunol 2007, 178:6533).

c) Estudio de los mecanismos de selección de los linfocitos B infiltrantes en ratones NOD (descriptor 1; FIS 03/0775)

A través de estudios de los reordenamientos de los genes V, D, J de las inmunoglobulinas de los hibridomas generados con los linfocitos B infiltrados hemos determinado que los linfocitos B anti-periferina habían sido seleccionados positivamente. Este hallazgo es importante ya que nos indica un defecto importante en los mecanismos de tolerancia a autoantígenos neuronales en la diabetes autoinmune (en revisión J Immunol).

d) Caracterización clínica, inmunogenética y metabólica de la diabetes autoinmune en humanos (descriptor 1, 2 y 3)

En un estudio inicial, se estudió la utilidad de los principales autoanticuerpos en la clasificación de la DM, incluyendo pacientes con LADA (Clin Chem 2004;50:1378). Se produjo la participación en el proyecto europeo Action LADA (IP: D. Mauricio), sobre el cribado, caracterización y potencial prevención de este tipo de diabetes. Dicho estudio ha finalizado recientemente, y sus datos se encuentran en fase de elaboración y análisis. Dicho estudio nos ha permitido conocer la prevalencia de diabetes tipo LADA en el entorno hospitalario y en atención primaria, y está permitiendo obtener los primeros datos sobre las características clínicas, metabólicas, inmunológicas y genéticas de este tipo de diabetes. Algunos de los hallazgos ya se encuentran en fase de elaboración como manuscritos originales.

e) Genética de la diabetes mellitus tipo 1 (descriptor 3).

A través de la participación en el consorcio Type 1 diabetes genetics consortium – European Type 1 diabetes genetics network (financiación NIH/JDRF; ver listado de proyectos). D. Mauricio, como IP y miembro del Access Committee, ha contribuido al reclutamiento de familias múltiples para el estudio genético de la DM tipo 1, que ya ha producido los primeros resultados en el análisis de genoma completo (Diabetes 2005;54:2995). Se encuentra en fase de análisis los datos de las 130 familias españolas reclutadas, y se está planificando el análisis conjunto de las familias europeas (total previsto 1200).

f) Prevención de la diabetes mellitus autoinmune en modelos animales y en humanos (descriptor 2).

-Estudio de prevención mediante atorvastatina en modelos animales de diabetes autoinmune (NOD y modelo murino de estreptozotocina a dosis bajas). Publicación conjunta J. Verdaguer y D. Mauricio, como miembros de la RETICS de diabetes y metabolismo en colaboración con el nodo del Instituto de Investigación del Hospital de Sant Pau (Diabetologia 2005;48:1671) (financiación RETICS G03/212).

-European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (D. Mauricio, IP y uno de los coordinadores nacionales) (Financiación EU, previa a 2001).

-Estudio de prevención en pacientes con DM tipo 1 de nuevo diagnóstico mediante péptido Diapep277 (2005-2009). D. Mauricio como IP y coordinador nacional.

Adicionalmente, como consecuencia de su actividad investigadora previa en los anteriores centros, D. Mauricio ha realizado estudios centrados en la caracterización clínica de las complicaciones microvasculares, y también en el papel potencial de la respuesta inmune innata (citocinas) en las mismas.

2. Enumeración de las líneas de investigación que van a continuar

-Caracterización de la respuesta autoinmune humoral en el ratón NOD, e implicación del sistema nervioso en la patogenia de la diabetes en el NOD. Nuevos antígenos (descriptor 1).

-Estudio de la función de las distintas células presentadoras de antígeno (APCs) en el curso de la enfermedad en ratones NOD (proyecto en el que se utilizan herramientas de terapia génica, actualmente en desarrollo, financiado por la JDRF. IP: J. Verdaguer) (descriptor 1).

-Generación y caracterización de nuevos modelos transgénicos y knock-in para el estudio de la respuesta de linfocitos B en diabetes autoinmune en ratones NOD (actualmente en desarrollo dos ratones transgénicos y un knock-in, proyectos financiados por JDRF y SAF 2006-06970. IP: J Verdaguer) (descriptor 1).

-Caracterización clínica e inmunológica de la diabetes autoinmune en el humano (descriptor 1), y nuevos estudios de caracterización de la respuesta insulinosecretora en la historia natural de la diabetes autoinmune: DM tipo 1 y LADA (descriptor 2) (Financiación Proyecto FIS PI061104).

-Genética de la diabetes mellitus autoinmune en el humano: diabetes tipo 1 y LADA (descriptor 3) (Financiación NIH, y FIS PI061104).

-Prevención de la diabetes mellitus tipo 1 en humanos (descriptor 2).

3.Descripción de nuevas líneas a implementar (periodo 2007-2011).

En ratones NOD:

-Prevención de la diabetes mellitus autoinmune en el NOD: utilización de neuroantígenos como péptidos inmunomoduladores (descriptor 2).

En Humanos:

-Estudio de la respuesta humoral a nuevos antígenos, previamente identificados en el NOD en humanos: la periferina humana y otros potenciales autoantígenos que se identifiquen (descriptor 1).

-Prevención de la diabetes tipo 1 con nuevas estrategias: participación en nuevos proyectos multicéntricos (Proyecto europeo AIDA, en proceso evaluación JDRF).

Modelos animales y en humanos:

-Caracterización de firmas moleculares en la caracterización de riesgo y prevención de la diabetes autoinmune (DM tipo 1 y LADA). Proyecto europeo MONODIAB (D. Mauricio y J. Verdaguer) (Proyecto presentado al 7th Framework Programme – UE) (descriptores 1 y 2).