



Grao en Bioloxía

Memoria do Traballo de Fin de Grao

Estudo bibliográfico do papel das proteínas HMGB na resposta inmune

Estudio bibliográfico del papel de las proteínas HMGB en la respuesta inmune

Literature study of the HMGB proteins role in the immune response

Eva Álvarez Pereira

Xullo, 2022

Directora Académica: María Esperanza Cerdán Villanueva

ÍNDICE

RESUMEN	1
RESUMO	2
ABSTRACT	3
Introducción	4
La proteína HMGB1	4
La diabetes mellitus tipo 1	5
El sistema inmunitario	6
Objetivos	8
Material y Métodos	9
Búsqueda bibliográfica y criterios de selección	9
Fases de búsqueda	9
Resultados	12
HMGB1 como una alarmina	12
Receptores de HMGB1 y el proceso inflamatorio	13
Desarrollo de la diabetes mellitus tipo 1 en relación con HMGB1	15
Complicaciones derivadas de la diabetes mellitus en las que interviene HMGB1	18
Retinopatía diabética (DR)	18
Complicaciones cardiovasculares	19
Nefropatía diabética (DN)	19
Discusión	21
Conclusiones	23
Conclusións	24
Conclusions	25
Firmas	26
Bibliografía	27

RESUMEN

HMGB1 es una proteína con funciones relacionadas con la unión a ADN, migración, regeneración, o proliferación celular, pero, además, participa en la respuesta inmunitaria, lo que la relaciona con el desarrollo de enfermedades autoinmunitarias como puede ser la diabetes mellitus tipo 1. El objetivo de este trabajo es el estudio del papel de HMGB1 en la respuesta inmunitaria que desencadena en la diabetes mellitus tipo 1, para ello se realizó una revisión bibliográfica actualizada. La diabetes mellitus tipo 1 y sus complicaciones están causadas por una predisposición genética, pero la respuesta inmunitaria y HMGB1 juegan un gran papel. La exposición a la hiperglucemia, generación de productos de glicación avanzada, o la generación de estrés oxidativo son claves para el desarrollo de la enfermedad. HMGB1 se puede encontrar en diferentes estados redox, lo que modifica sus propiedades pro-inflamatorias. HMGB1 es secretada al medio extracelular pasiva o activamente y se une a los receptores "Toll-like" y RAGE que se encuentran en diferentes células, para activar rutas de señalización que llevan a la liberación de citoquinas que aumentan la respuesta inmunitaria contra las células beta del páncreas. Se ha sugerido que el proceso inflamatorio genera estrés en el retículo endoplásmico (ER) de las células beta que lleva a su disfunción y finalmente a la apoptosis. En estas condiciones, la chaperona llamada GRP78, que se encuentra en el retículo endoplásmico, tiene funciones relacionadas con la apoptosis. Por lo que, el establecimiento de un ciclo vicioso de liberación de HMGB1 tras la exposición a hiperglucemia que genera estrés oxidativo, y que a su vez provoca la liberación de citoquinas, es clave en la creación de la resistencia a la insulina y deficiencia en su secreción, lo que conlleva una mayor exposición a la hiperglucemia. El estudio de HMGB1 en sus diferentes rutas de acción es clave para encontrar formas de bloquear dicha proteína; además, estudiar las funciones de GRP78 y su relación con HMGB1 y la respuesta inmunitaria es importante para paliar las consecuencias de la diabetes mellitus tipo 1 y sus complicaciones.

Palabras clave: HMGB1, respuesta inmunitaria, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad autoinmunitaria, citoquina, RAGE, AGE, Toll-like, GRP78, estrés oxidativo, hiperglucemia.

RESUMO

HMGB1 é unha proteína con funcións relacionadas coa unión a ADN, migración, rexeneración, ou proliferación celular, pero, ademais, participa na resposta inmunitaria, o que a relaciona co desenvolvemento de enfermidades autoinmunitarias como pode ser a diabetes mellitus tipo 1. O obxectivo deste traballo é o estudo do papel de HMGB1 na resposta inmunitaria que desencadea na diabetes mellitus tipo 1, para elo realizouse unha revisión bibliográfica actualizada. A diabetes mellitus tipo 1 e súas complicacións están causadas por unha predisposición xenética, pero a resposta inmunitaria e HMGB1 xogan un gran papel. A exposición a hiperglicemia, xeración de produtos de glicación avanzada, ou a xeración de estrés oxidativo son claves para o desenvolvemento das enfermidades. HMGB1 pódese encontrar en diferentes estados redox, o que modifica súas propiedades pro-inflamatorias. HMGB1 é liberada ao medio extracelular pasiva ou activamente e se une aos receptores “Toll-like” y RAGE que se encontran en diferentes células, para activar rutas de sinalización que levan á liberación de citoquinas que aumentan a resposta inmunitaria contra as células beta do páncreas. Se ha suxerido que o proceso inflamatorio xenera estrés no retículo endoplásmico (ER) das células beta que leva a súa disfunción e finalmente á apoptose. Nestas condicións, a chaperona chamada GRP78, que se encontra no retículo endoplásmico, ten funcións relacionadas coa apoptose. Polo que, o establecemento de un ciclo vicioso de liberación de HMGB1 trala exposición a hiperglicemia que xenera estrés oxidativo, e que a súa vez provoca a liberación de citoquinas, é clave na creación da resistencia á insulina e deficiencia na súa secreción, o que conleva unha maior exposición á hiperglicemia. O estudo de HMGB1 en súas diferentes rutas de acción é clave para encontrar formas de bloquear dita proteína; ademais, estudar as funcións de GRP78 e súa relación con HMGB1 e a resposta inmunitaria é importante para paliar as consecuencias da diabetes mellitus tipo 1 e súas complicacións.

Palabras clave: HMGB1, resposta inmunitaria, diabetes mellitus tipo 1, enfermidade autoinmunitaria, citoquina, RAGE, AGE, Toll-like, GRP78, estrés oxidativo, hiperglicemia.

ABSTRACT

HMGB1 is a protein with functions related to DNA binding, migration, regeneration, or cell proliferation, but also participates in the immune response, which relates it to the development of autoimmune diseases such as type 1 diabetes mellitus. The objective of this work is the study of the HMGB1 role in the immune response that is triggered in type 1 diabetes mellitus, for this an updated bibliographic review was carried out. Type 1 diabetes mellitus and its complications are caused by a genetic predisposition, but the immune response and HMGB1 play a big role. Exposure to hyperglycemia, generation of advanced glycation products, or the generation of oxidative stress are important for the development of the disease. HMGB1 can be found in different redox states, which modifies its pro-inflammatory properties. HMGB1 is passively or actively secreted extracellular and binds to Toll-like and RAGE receptors found in different cells, this activates signaling pathways that lead to the release of cytokines that increase the immune response against pancreas beta cells. It has been suggested that the inflammatory process generates stress on the endoplasmic reticulum (ER) of beta cells leading to their dysfunction and eventually apoptosis. Under these conditions, chaperone GRP78, which is found in the endoplasmic reticulum, has functions related to apoptosis. Therefore, the establishment of a vicious cycle of release of HMGB1 after exposure to hyperglycemia that generates oxidative stress, and which in turn causes the release of cytokines, is important in the creation of insulin resistance and deficiency in its secretion, which leads to greater exposure to hyperglycemia. The study of HMGB1 in its different routes of action is important for find ways to block this protein; in addition, studying the functions of GRP78 and its relationship with HMGB1 and the immune response is important for decreasing the consequences of type 1 diabetes mellitus and its complications.

Key words: HMGB1, immune response, type 1 diabetes mellitus, autoimmune disease, cytokine, RAGE, AGE, Toll-like, GRP78, oxidative stress, hyperglycemia.

Introducción

La proteína HMGB1

HMGB1 es una de las proteínas más conservadas del reino eucariota, pertenece a un grupo que constituyen una “superfamilia” de proteínas, no histonas, de unión a ADN ^{1,2}, que recibe su nombre por su alta movilidad electroforética. Este grupo de proteínas, HMG, fue descubierto en 1973 en extractos de timo de ternera por Goodwin y Johns ^{3,4,5}, en el núcleo de casi todas las células eucariotas ^{1,3,6}, donde participa en la reparación del ADN, la regulación de la transcripción, el control de la estabilidad, la replicación de la cromatina o la recombinación de genes ^{1,3}.

Las proteínas HMG poseen dominios que inducen cambios conformacionales en el ADN, cuando interactúan con él ¹. Existen tres familias de proteínas HMG dependiendo de su dominio de unión al ADN ⁵, HMGA con el dominio AT hook; HMGN con el dominio de unión nucleosomal, y HMGB con el dominio HMGB-box que puede aparecer una, dos o incluso más veces a lo largo de la estructura de la proteína ^{1,2}. Este dominio HMGB-box está formado por 80 aminoácidos, entre los que se encuentran varios cargados positivamente. En HMGB1 hay dos dominios HMGB-box que son los denominados la caja A (de unión a ADN) y la caja B (que facilita el “bending” del ADN, un cambio conformacional de la molécula de ADN en el que el eje de la doble hélice cambia de dirección en un ángulo de hasta 90 grados). El dominio HMGB-box organiza su estructura secundaria y terciaria con un plegamiento en tres hélices alfa en forma de L que posibilita la unión a ADN. HMGB1 y otras proteínas HMGB también tienen un dominio carboxilo-terminal, cargado negativamente, que regula las funciones de los otros dominios y estimula la transcripción, al unirse a otras proteínas nucleares (Figura 1y 2) ^{1,2,4,7}.

Aunque inicialmente HMGB1 fue definida hace 30 años como una proteína nuclear importante para la regulación de la transcripción ^{3,8}, también ha sido localizada en el citosol, dentro de varios orgánulos celulares, como mitocondrias, en la membrana celular y en el espacio extracelular ³.

La proteína HMGB1 ha sido asociada con funciones como la reparación del ADN, mediante reconocimiento del daño y facilitación de su reparación ^{2,5}; de manera extracelular la proteína HMGB1 también está implicada en la regulación de las células madre y la diferenciación de células neoplásicas, al tener funciones en la proliferación celular, migración ³ y regeneración ⁵. Además, la proteína HMGB1 ha sido relacionada con el sistema inmunitario, participando en la recombinación V(D)J; es decir, tiene implicaciones en la producción de receptores de antígenos de las células B y T del sistema inmunitario ²; además la proteína HMGB1, puede ser secretada por células necróticas y células del sistema inmunitario, funcionando como un mediador inflamatorio ^{2,8,4} y señal de alarma, al ser liberada como una citoquina ⁵. HMGB1 participa en la respuesta inflamatoria ^{2,8,4}, principalmente, a través de la activación de diferentes células del sistema inmunitario ^{3,6}. Para activarlas es de gran importancia la propiedad de la proteína HMGB1 para unirse, no solo con ADN, sino también con otro tipo de moléculas como receptores celulares (ej: “Toll-Like Receptors”, TLR, y “Receptors

for Advanced Glycation Endproducts" RAGE) ^{2,6}, y, así, promover la liberación de diversas citoquinas ^{3,4}. Además, el papel de desencadenante inflamatorio de HMGB1 está asociado con enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoide, la diabetes mellitus tipo 1 ⁵ o el lupus eritematoso sistémico ².

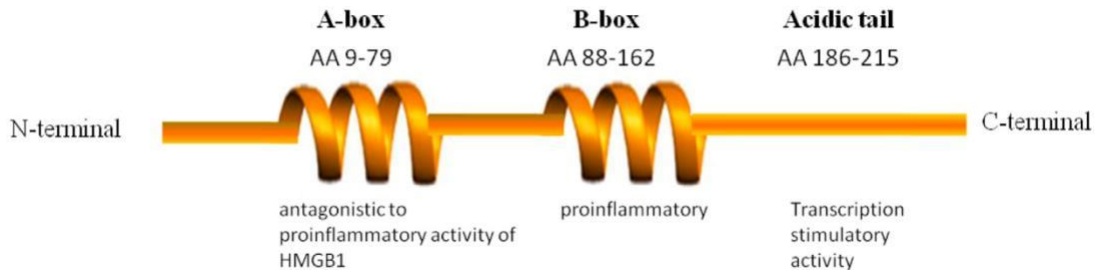


Figura 1: Esquema de la proteína HMGB1 con el extremo carboxilo-terminal que activa la transcripción, la caja A que suaviza la respuesta inflamatoria, y la caja B con actividad proinflamatoria ¹.

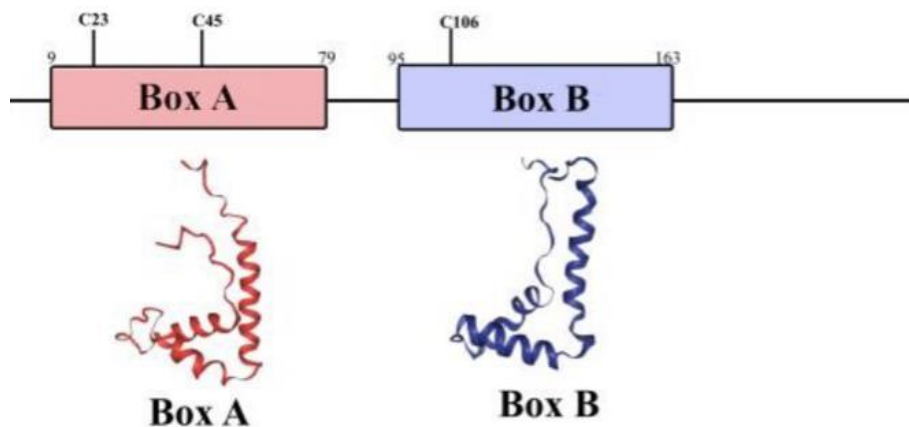


Figura 2: Esquema de la proteína HMGB1. Se muestra, en las figuras inferiores, los dominios de la caja A y la caja B en estructura secundaria y terciaria, con el plegamiento en tres hélices alfa en forma de L que posibilita la unión a ADN ⁷.

La diabetes mellitus tipo 1

La diabetes mellitus tipo 1 (T1DM), también conocida como diabetes mellitus dependiente de insulina o diabetes juvenil ^{8,1}, es una enfermedad caracterizada por hiperglucemia debido a falta de secreción de insulina y resistencia a esta ^{5,4}, que causa diferentes complicaciones crónicas ³. Cerca de 400 millones de personas, un 5% de la población mundial ⁵, están afectadas por la diabetes mellitus incluyendo tipo 1 y tipo 2 ^{4,3}, y se estima que en 2045 el número aumentará a 700 millones ³, lo que la convierte en un gran problema de salud pública ⁵.

La diabetes T1DM es una enfermedad autoinmunitaria causada por factores ambientales y genéticos. La alteración del sistema inmunitario provoca una señalización anormal que causa la destrucción de las células beta de los islotes de Langerhans del

páncreas, que secretan la insulina ^{8,1}. Esta destrucción la llevan a cabo células del sistema inmunitario como las células dendríticas o los macrófagos, al producirse una condición inflamatoria crónica ⁴. También son cruciales en el desarrollo de la enfermedad los linfocitos T que detectan como antígenos proteínas propias como la insulina, y los anticuerpos generados contra ellas por los linfocitos B que se utilizan en diagnóstico y seguimiento de la enfermedad ¹.

La T1DM causa diferentes complicaciones en los pacientes. Una de las más comunes es la retinopatía diabética (DR) ^{3,4}. Además, hay otras complicaciones como las cardiovasculares ^{5,4}, entre las que se encuentran la enfermedad de las arterias coronarias o la cardiopatía diabética. También es frecuente la nefropatía diabética (DN) ⁴. Todas estas complicaciones incrementan el riesgo de una muerte prematura de los enfermos afectados por T1DM ⁵.

Además, se ha visto una relación entre la diabetes mellitus tipo 1 y otras enfermedades autoinmunitarias ^{9,10}, como las enfermedades autoinmunitarias de la tiroides (AITD), entre las que se encuentra la enfermedad de Graves. En Japón se ha visto un 11,3% de asociación entre las personas con diabetes tipo 1 y las AITD ⁹. Dentro de las enfermedades autoinmunitarias, se ha visto que la T1DM es más similar genéticamente a la artritis reumatoide juvenil idiopática, y menos similar a la colitis ulcerosa ¹¹.

El sistema inmunitario

En el sistema inmunitario participan diversas células y moléculas implicadas en generar una respuesta inflamatoria al detectar un daño, la presencia de agentes patógenos o autoantígenos. Así puede iniciar una defensa y reparación del tejido afectado para recuperar la homeostasis ^{2,1}. Las células del sistema inmunitario que tienen una respuesta temprana y no específica, al daño o infección, forman parte del sistema inmunitario innato. Estas células son: neutrófilos, eosinófilos, basófilos, células dendríticas, las células “natural killer” (NK), y los macrófagos, que derivan de los monocitos ^{12,13, 14}. Por otro lado, las células del sistema inmunitario que tienen una respuesta tardía y específica son las que forman parte del sistema inmune adaptativo. Estas células responden a antígenos presentados por las células presentadoras de antígenos (APC), como pueden ser las células dendríticas, y son las células o linfocitos B y las células o linfocitos T. Los linfocitos B se encargan de generar anticuerpos contra los antígenos de las APC. Los linfocitos T, se clasifican en:

- Los linfocitos T citotóxicos que se encargan de la destrucción de las células infectadas ^{12, 14}.
- Los linfocitos T ayudantes, “ayudan” a los linfocitos B a producir anticuerpos, estimulan a los linfocitos T citotóxicos y a los macrófagos ^{12, 14}.
- Los linfocitos T reguladores participan en la terminación de la respuesta inmunitaria ^{12, 14}.

La respuesta inflamatoria comienza con el reconocimiento de alarminas (señales de peligro) por parte del sistema inmunitario innato. Hay dos tipos de señales las PAMPs (“pathogen-associated molecular patterns”) y DAMPs (“damage-associated molecular

patterns”) ^{1, 14}. Las señales PAMPs son generadas por agentes extraños para el organismo tales como bacterias o virus. Estas son reconocidas por el sistema inmunitario gracias a unos receptores que reciben el nombre de receptores que reconocen patrones (PRRs). Estas proteínas son un elemento clave en el sistema inmunitario innato y se expresan fundamentalmente en células presentadoras de antígeno, como las células dendríticas o los macrófagos, aunque también se encuentran en otras células que pertenecen, o no, al sistema inmunitario ^{1,8}.

Los PRRs se clasifican en cuatro familias:

- Receptores tipo Toll (TLR)
- Receptores tipo NOD (NLR)
- Receptores de lectinas tipo C (CLR)
- Receptores tipo RIG-1 (RLR) ¹⁵

Se localizan de forma estratégica por toda la célula (Figura 3): en las membranas celulares (TLR y CLR), donde median el reconocimiento de patógenos extra-celulares (bacterias u hongos); en los endosomas, donde detectan invasores intracelulares como virus; y en el citoplasma ¹⁵.

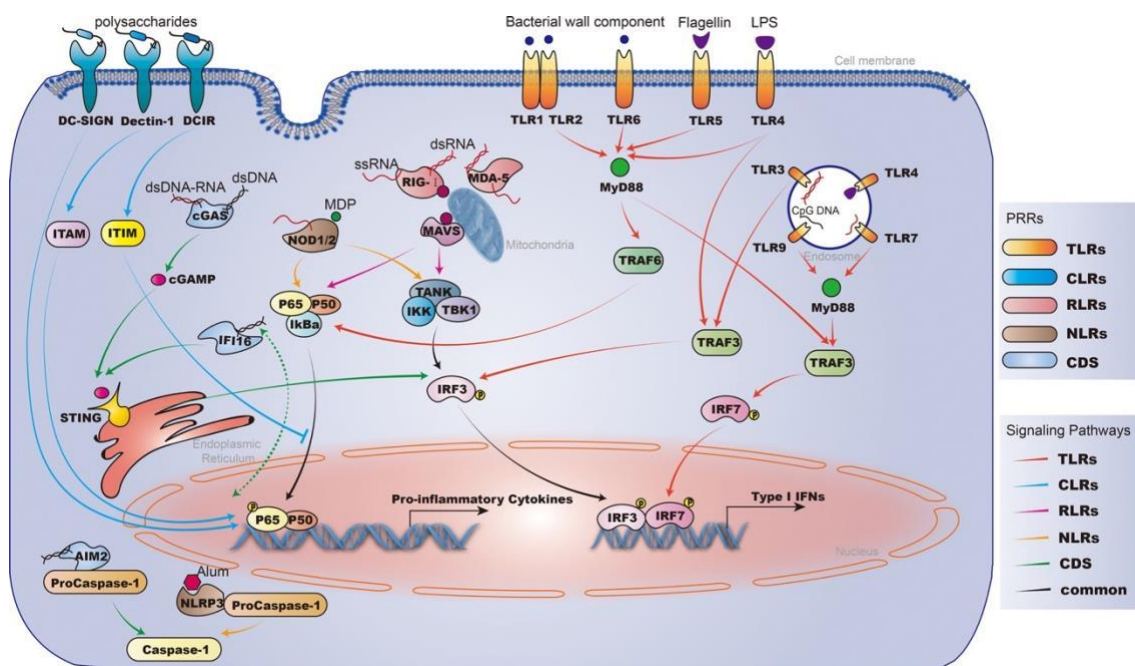


Figura 3: Receptores que reconocen patrones en la membrana celular, endosomas, y citoplasma de las células presentadoras de antígenos; y las diferentes vías de acción que activan ¹⁵.

Cada miembro de esta familia de receptores reconoce a un tipo diferente de PAMPs y su unión específica desencadena una respuesta que activa la producción de moléculas proinflamatorias. Estas moléculas, llamadas citoquinas o citocinas, son liberadas por células del sistema inmunitario como los macrófagos o los linfocitos T. Un ejemplo de citoquina es el factor de necrosis tumoral (TNF-alfa) ^{1,8}.

Se sabe que el sistema inmunitario innato juega un papel clave en el desencadenamiento de procesos autoinmunitarios ⁸, entre ellos la diabetes mellitus tipo 1, tras la activación de receptores “Toll-like” (TLR) ^{1,2}.

Objetivos

Objetivo principal: El objetivo principal de este TFG ha sido realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre el papel de la proteína HMGB1 en la respuesta inmunitaria, y concretamente en los mecanismos relacionados con el desarrollo de la enfermedad diabetes mellitus tipo 1.

Objetivos secundarios: Los objetivos secundarios que se asocian al objetivo principal son:

1. Aplicar criterios de búsqueda sistemática en bases de datos de bibliografía científica para encontrar información relevante sobre el tema propuesto.
2. Analizar, comprender y valorar la información encontrada en base a criterios científicos.
3. Ordenar y redactar la información de forma sintética para que pueda ser comprendida con facilidad, utilizando los términos propios del campo científico, pero con explicaciones adecuadas para hacerlos accesibles al lector.
4. Resumir de forma clara y concisa los datos experimentales existentes sobre el papel de HMGB1 en la diabetes mellitus de tipo 1 y hacer una valoración personal sobre aspectos que sería interesante investigar en el futuro y sus posibles aplicaciones.

Material y Métodos

Búsqueda bibliográfica y criterios de selección

Las búsquedas bibliográficas se realizaron a partir de tres bases de datos:

- a) “PubMed” de acceso público (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>).
- b) “Web of Science” propiedad de la empresa Clarivate Analytics.
- c) “Scopus”, propiedad de la empresa Elsevier.

A estas dos últimas los alumnos de la UDC podemos acceder mediante la licencia de la Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología (FECYT) disponible para las bibliotecas universitarias españolas.

Primero se centró el estudio bibliográfico en un ámbito en el cual las proteínas HMGB y la respuesta inmunitaria tuvieran gran relevancia. Por ello, se eligió centrar el trabajo en el estudio bibliográfico de la proteína HMGB1 en la respuesta inmunitaria que desencadenada en la diabetes mellitus tipo 1. Así se logró optimizar toda la información en relación con el tema propuesto en un estudio más concreto.

En la búsqueda de los artículos se utilizaron, en las diferentes bases, las siguientes palabras clave: “immunology”, “HGMB”, “diabetes”, “diabetic”, “cysteine redox state”, “interferon regulatory transcription factor 3”, “diabetes type 1”, “T cells”, “downstream”, “proximal tubular epithelial cells”, “cytokine”, “TGF- β 1”, “inflammatory”, “sirt1/p66shc”, “AGE”, “feedback loop”, “cytokine”, “GRP78”, “type 1 diabetes”, “genetic”, “pattern recognition receptor”, “immune system”, “innate immune system”, “adaptative immune system”, “HMGB1” y “structure”. Tras realizar la búsqueda, con combinaciones de estas palabras clave, se filtraban los resultados con un máximo de 10 años de antigüedad (2012-2022). En algunas búsquedas se filtraba con un rango menor de años, dependiendo de la cantidad de artículos encontrados en cada búsqueda.

En cada búsqueda se utilizaron también otros criterios para filtrar los resultados, además del rango temporal. Por ejemplo, se ordenaban los artículos en cuanto a relevancia, así aparecían encabezando los artículos que tenían una mejor relación con las palabras clave utilizadas. Los resultados se filtraban por “altamente citados”, así se seleccionaban los resultados que han tenido un mayor impacto en la comunidad científica. Cuando se encontraba algún artículo de gran interés, se utilizaba la opción de “ver artículos relacionados” para aumentar así la búsqueda.

Fases de búsqueda

Primero se realizaron varias búsquedas generales para centrar el trabajo, con las palabras clave: “immunology”, “HMGB”, “HMGB1”, “diabetic” y “diabetes”. En estas búsquedas se utilizaron los filtros comentados anteriormente, además de filtrar en varios rangos de años, 2016-2021, 2017-2021 y 2013-2021. Estas búsquedas de

aproximación inicial se realizaron entre el día 15 de octubre de 2021 hasta el día 18 de febrero de 2022.

Después, cuando ya se obtuvo una base para el trabajo, se fueron realizando búsquedas más concretas, entre el día 16 de marzo y el 26 de marzo de 2022:

- Para obtener más información de los estados redox de las cisteínas de la proteína HMGB1, se utilizaron las palabras clave: “cysteine redox state”, y se filtraron los resultados entre los años 2012 y 2022.
- Para obtener más información del interferón, se utilizó las palabras clave: “interferon regulatory transcription factor 3”, y se filtraron los resultados entre los años 2012 y 2022.
- Para obtener información sobre la relevancia de las células T en la diabetes mellitus tipo 1, buscando con las palabras clave “diabetes type 1” y “T cells”, y filtrando los resultados entre 2015 y 2022.
- Para obtener información, sobre la señalización después de la exposición a altos niveles de glucosa en las células epiteliales del túbulo proximal, se utilizaron las palabras clave: “downstream” y “proximal tubular epithelial cells”, y se filtraron los resultados entre los años 2012 y 2022.
- Para obtener información del factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF- β 1) en la respuesta inmunitaria, se utilizaron las palabras clave: “cytokine”, “TGF- β 1” y “inflammatory”, y se filtraron los resultados entre los años 2020 y 2022.
- Para obtener información de la vía sirt1/p66shc, se utilizaron las palabras clave: “sirt1/p66shc” y “AGE”, filtrando los resultados entre los años 2012-2022.
- Para obtener información sobre la anterior búsqueda en relación con un posible feedback loop positivo, se utilizaron las palabras clave: “feedback loop” y “cytokine”, y se filtraron los resultados entre los años 2018-2022.
- Para obtener información sobre la proteína GRP78 nombrada en uno de los artículos encontrados, en las búsquedas anteriores, se utilizaron las palabras clave: “GRP78” y “type 1 diabetes”, se filtraron los resultados entre los años 2012 y 2022.
- Para obtener información sobre la genética de la diabetes tipo 1, se utilizaron las palabras clave: “genetic” y “diabetes type 1”, se filtraron entre los años 2017 y 2022.
- Para obtener información sobre los receptores que reconocen patrones, se utilizaron las palabras clave: “pattern recognition receptor” e “immune system”, y se filtraron los resultados entre los años 2018 y 2022.
- Para obtener información sobre el sistema inmune innato y adaptativo, con las palabras clave: “innate immune system” y “adaptative immune system”, y se filtraron los resultados entre los años 2018 y 2022.
- Por último, para obtener información sobre la estructura de la proteína HMGB1, con las palabras clave: “HMGB1” y “structure”, se filtraron los resultados entre 2018 y 2022.

Entre todas estas búsquedas, se encontraron en total 1613 artículos, de los cuales, tras descartar por duplicación, lectura del título, resumen, y del texto completo, se utilizaron 26 artículos para el desarrollo de esta revisión bibliográfica (Figura 4).

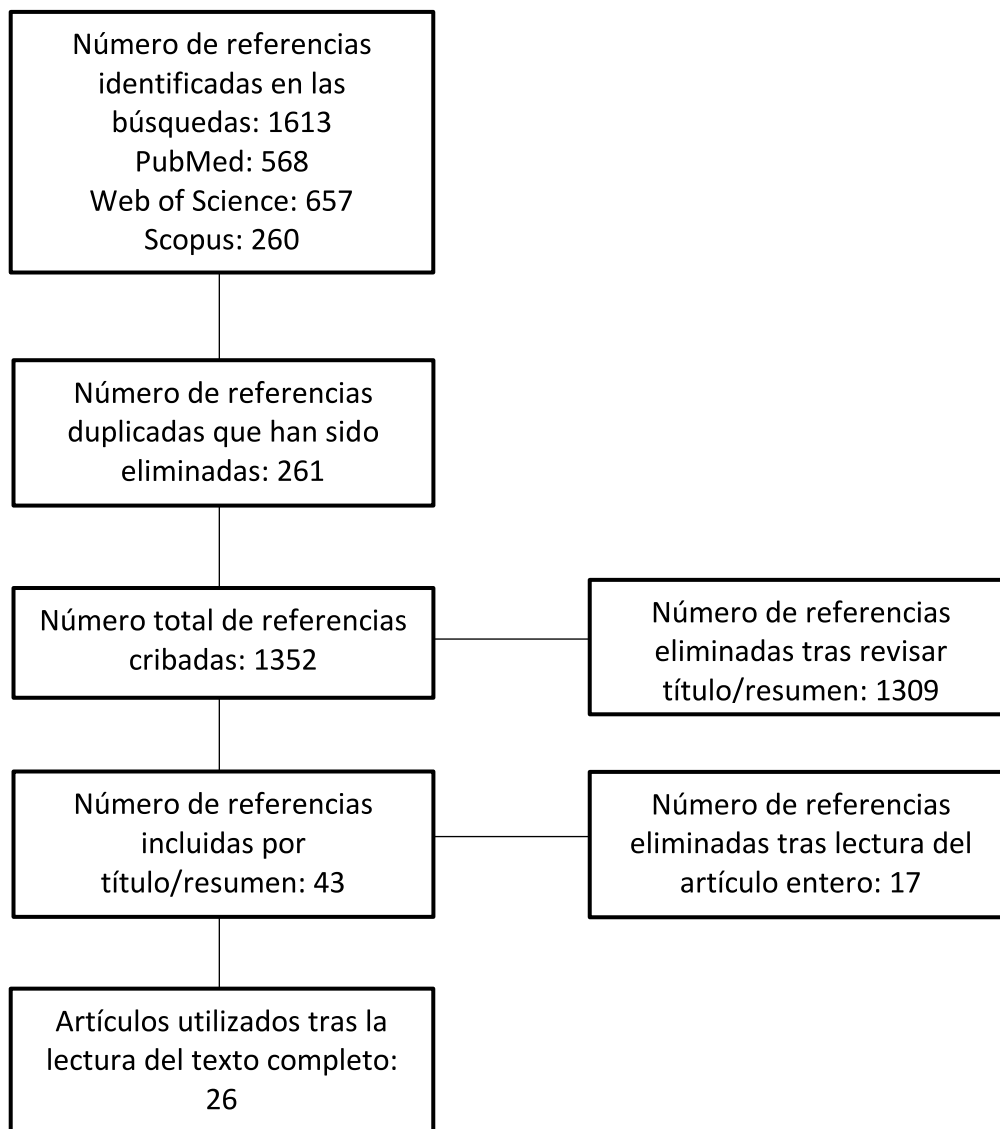


Figura 4: Diagrama de flujo del procedimiento para la selección de artículos.

Resultados

HMGB1 como una alarmina

HMGB1 actúa como una potente alarmina, para alertar al sistema inmunitario de patógenos externos u otras señales de daño y permitir que se inicie la defensa inmunitaria y/o la reparación del tejido ^{1,6}. Los dominios HMG-box, son importantes en las propiedades pro-inflamatorias de HMGB1, concretamente la caja B (Figura 1 y 2), incluyendo la secreción de citoquinas por células inmunitarias ^{1,2,5}.

La proteína HMGB1 se puede encontrar en diferentes formas dependiendo del estado redox de su entorno. Algunos de los aminoácidos de HMGB1 son cisteínas que pueden encontrarse en diferentes grados de oxidación que influirán en la afinidad que presenta HMGB1 por sus receptores. En concreto, HMGB1 presenta tres residuos de cisteínas, Cys23, Cys45 y Cys106. Cuando los tres residuos están en forma reducida, HMGB1 tiene la función extracelular de quimiotaxis, participando, así, en el reclutamiento de leucocitos. Cuando Cys45 y Cys23 forman puentes disulfuro, y Cys106 está en forma reducida la función de HMGB1 es activar la respuesta inmunitaria al unirse a receptores, como puede ser TLR4. Cuando Cys23, Cys45 y Cys106 están oxidadas, HMGB1 pierde la capacidad de sus funciones inmunológicas (Figura 5) ^{3,5,16,17}.

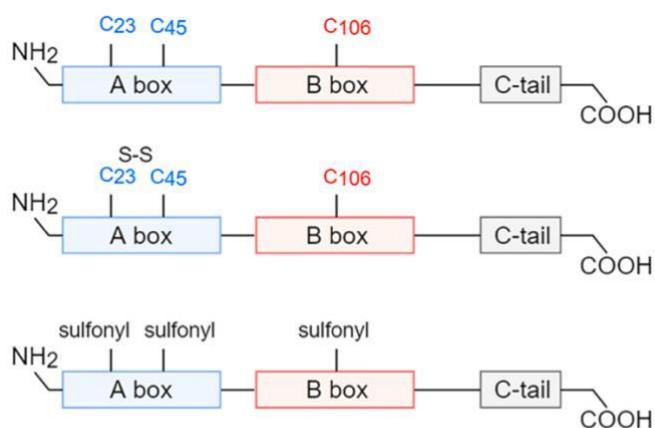


Figura 5: Formas modificadas de HMGB1. Arriba, la forma reducida, en el medio la forma donde Cys23 y Cys45 forman puentes disulfuro y por último, abajo, el estado oxidado donde Cys23, Cys45, y Cys106 aparecen en forma de ácido sulfónico ¹⁷.

Además de su función intranuclear de mantener la estructura del ADN, HMGB1 puede ser liberado por dos mecanismos en el espacio extracelular bajo condiciones de estrés:

- El primero es de manera pasiva por las células dañadas ^{1,3,8,4}, ya que, por ejemplo, HMGB1 es pasivamente secretado fuera de la célula cuando esta sufre apoptosis o se libera por la propia muerte celular (Figura 6) ⁴.
- El segundo es la liberación activa por parte de células del sistema inmunitario asociadas a la inflamación como macrófagos, monocitos ^{1,3,4}, células dendríticas (DC), o células “natural killer” (NK) ^{6,5}. Además, HMGB1 se transporta desde el

núcleo hasta ciertos orgánulos celulares citoplasmáticos y es secretado al espacio extracelular en situaciones de estrés, como, por ejemplo, la hipoxia o falta de oxígeno que al interrumpir la cadena de transporte mitocondrial genera moléculas denominadas ROS (“reactive oxygen species”) (Figura 6) ^{4,3}.

Tanto la liberación pasiva por las células dañadas como la activa son responsables de la activación de la respuesta inmunitaria que lleva a la liberación de citoquinas ^{1,3}.

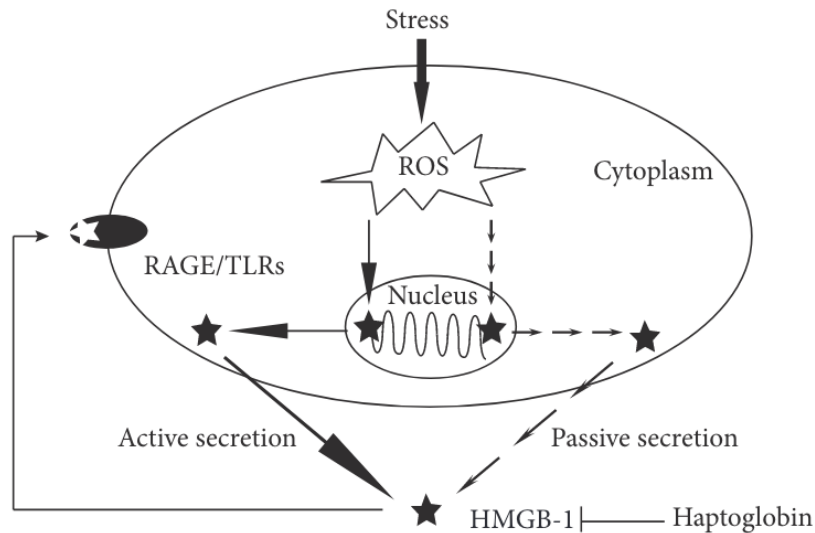


Figura 6: Ilustración en la que se observa que tras la generación de estrés HMGB1 puede ser liberada pasiva (caso de las células beta dañadas) o activamente (caso de las células del sistema inmunitario) para luego unirse a los receptores RAGE y “Toll-like” (TLR) ⁴.

Receptores de HMGB1 y el proceso inflamatorio

Una vez que HMGB1 está en el espacio extracelular actúa como una citoquina ⁵, y puede unirse a múltiples receptores, entre los que se encuentran los denominados “Receptor for Advanced Glycation Endproducts” (RAGE); y los receptores “Toll-like” (TLR) entre los que se encuentran TLR2, y TLR4 ^{4,8}, HMGB1 se une a estos receptores en respuesta a altos niveles de glucosa en sangre (hiperglucemia) u otros factores estresantes ¹⁸.

Concretamente, el segundo HMGB-box de la proteína HMGB1 (caja B), puede estimular una mayor respuesta inmunitaria al unirse a TLRs, aumentando el nivel de citoquinas, este dominio también se une al receptor RAGE ^{2,1}. Por ejemplo, al unirse a estos receptores HMGB1 activa el complejo proteínico llamado factor de transcripción nuclear Kappa B (NF-kB) ^{3,4,5}. NF-kB regula varios genes en el núcleo, entre los que se incluyen los que codifican para citoquinas proinflamatorias, como el TNF-alfa, la interleuquina-6 (IL-6), o la interleuquina-1 (IL-1), contribuyendo a la liberación de estas citoquinas ¹⁹. Otros ejemplos de rutas de señalización mediadas por HMGB1 son las mediadas por quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK), por la proteína quinasa activada por mitógenos p38 (p38MAPK), por la quinasa c-Jun N-terminal (JNK), y el factor-88 de diferenciación mieloide (MyD88) que, también, finalmente, contribuyen en la respuesta inflamatoria al promover la liberación de citoquinas por parte de las células (Figura 7) ⁴.

RAGE es uno de los principales receptores para HMGB1 (Figura 7). Es una proteína transmembrana que se une específicamente a productos de glicación avanzada, y se clasifica como un receptor de membrana miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas ^{8,1}. RAGE es un receptor que se expresa en monocitos, macrófagos, neuronas, células endoteliales, una gran variedad de células tumorales, fibroblastos y células del músculo liso, entre otras ⁵. La unión de HMGB1 a RAGE desencadena la activación de varias cascadas de señalización celular: las rutas NF- κ B ⁵, MAPK ^{3,8}, ERK, JNK, y MyD88 ⁴ (Figura 7); estas rutas promueven la quimiotaxis de células del sistema inmune hacia la zona dañada mediante la liberación de citoquinas ¹.

La proteína HMGB1 también se une a los receptores “Toll-like” (TLR) ¹ (Figura 7). La familia de receptores TLR es un componente conservado evolutivamente del sistema inmunitario innato. Son receptores tipo 1 transmembrana, con un único dominio transmembrana y un dominio citosólico del receptor Toll-interleucina 1 ⁵. Estos receptores participan en la respuesta inmunitaria innata al reconocer distintos PAMPs, a través de repeticiones ricas de leucina en el dominio extracitoplásmico ⁸, y DAMPs. Se encuentran en células endoteliales, del músculo liso, macrófagos, hepatocitos, tejido adiposo o el músculo esquelético ⁵.

La unión de HMGB1 a los receptores “Toll-like”, como son TLR2, TLR3, TLR4 o TLR9, también activa las rutas de señalización nombradas anteriormente, como la MyD88, p38 MAPK, ERK 1 y 2, o NF- κ B, causando la liberación de citoquinas (Figura 7) ⁵. Por ejemplo, la proteína HMGB1 tras unirse a TLR3 o TLR4, desencadena una cascada de señalización y el factor de regulación de interferón 3 (IRF3), que hasta ese momento se encuentra inactivo en el citoplasma, es introducido al núcleo, donde activa la transcripción del interferón tipo 1 (IFN) ²⁰.

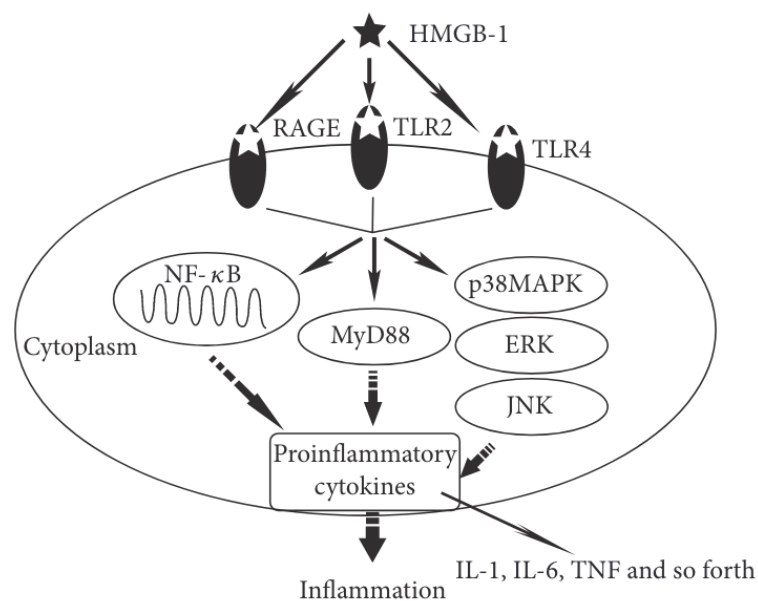


Figura 7: Esquema de una célula del sistema inmune donde se observan los diferentes receptores a los que se une HMGB1, y las rutas de señalización activadas ⁴.

Desarrollo de la diabetes mellitus tipo 1 en relación con HMGB1

El desarrollo de la diabetes tipo 1 (T1DM) está causado por una combinación de desencadenantes ambientales y una predisposición genética ^{1,4,10}. Se han identificado alrededor de 50 regiones genéticas asociadas con T1DM ¹¹. De hecho, se ha visto que ciertos *loci* son los mismos en diferentes enfermedades autoinmunes ⁹. La susceptibilidad a desarrollar T1DM, y otras enfermedades autoinmunes, está asociada con el polimorfismo puntual (SNP) en varios genes ^{9,11}, como los que codifican para la proteína asociada a los linfocitos T citotóxicos (CTLA4), o la protein-tirosin-fosfatasa linfoide 22 (PTPN22) ⁹.

La variación genética de la región HLA del cromosoma 6p21 es la que causa el mayor riesgo de desarrollar T1DM. Se conocen siete variaciones monogénicas implicadas en el desarrollo de T1DM. Entre los trastornos monogénicos se incluyen los que afectan en el desarrollo (FOXP3, STAT3) o la función (IL2RA, LRBA, CTLA4) de los linfocitos T reguladores. Los defectos en la señalización del interferón, concretamente en los *loci* de la vía IFN, IFIH-1 y TYK2, también se han relacionado con T1DM ¹⁰.

En conclusión, diferentes genes sufren modificaciones, muchas aún sin descubrir o comprender en su totalidad. Estas alteran en gran medida al sistema inmunitario, modificando sus múltiples rutas de acción, para comenzar un ataque hacia las células beta del páncreas, lo que acaba llevando a la aparición de T1DM ¹⁰. Las células del sistema inmunitario, como macrófagos y células dendríticas, se infiltran en los islotes pancreáticos de Langerhans, causando el reclutamiento de los linfocitos T y B, produciendo una respuesta inflamatoria que desencadena la enfermedad autoinmune ^{1,4}. Concretamente se ha sugerido que el proceso inflamatorio genera estrés en el retículo endoplásmico (ER) de las células beta lo que lleva a su disfunción, en la secreción de insulina, y finalmente a su muerte ²¹.

La apoptosis no es un proceso inflamatorio, pero juega un papel en el desarrollo de la autoinmunidad ¹; las células que sufren apoptosis son una gran fuente de autoantígenos que contribuyen a la respuesta autoinmune ⁵; además, como se explicó anteriormente, HMGB1 también puede ser liberado como una alarmina a través de la apoptosis ^{1,4}.

Por ejemplo, la proteína HMGB1 secretada por las células beta apoptóticas del páncreas, tiene gran actividad estimulando receptores NOD de células dendríticas (DC). Las DC presentarán los antígenos propios de las células beta y así pueden iniciar la respuesta autoinmune contra los propios antígenos de las células beta llevando a la destrucción de estas ^{5,1}. Este tipo de respuesta es la principal causante de los rechazos tras el trasplante de islotes de Langerhans ⁶.

Una vez que la diabetes mellitus entra en un estado de progresión, la inmunidad adaptativa es activada por parte de las APC, presentando antígenos como puede ser la insulina o la proteína GRP78 (explicada posteriormente) ²². Esto aumenta la destrucción de las células beta por parte de la actuación de linfocitos, a la vez que la respuesta del sistema inmunitario innato se mantiene ¹.

Tanto en las complicaciones diabéticas como en la propia DMT1 se ha visto que la hiperglucemia causa el incremento de la expresión de HMGB1. En experimentos *in vitro* se ha demostrado el incremento de la expresión de esta proteína en células de músculo liso tras la exposición a altos niveles de glucosa ⁴. En diferentes estudios en los que se utilizaron ratones con y sin diabetes (controles), se observó, mediante la técnica de tinción inmunohistoquímica que la distribución de la proteína HMGB1 era mayor en los ratones con diabetes que en los controles ^{4,6}, además esta proteína marcada se encontró abundantemente en los islotes pancreáticos ⁶, esto también se ha visto en pacientes con diabetes ⁵.

También se ha observado que, en la DMT1, la exposición a la hiperglucemia promueve la glicación de las proteínas del plasma ^{5,4}. Los productos finales de glicación avanzada (AGE, del inglés advanced glycation end-products) representan un grupo de compuestos heterogéneos que se forman a través de la glicación no enzimática de las proteínas después de la exposición a azúcares. Los AGE producen efectos dañinos al unirse a RAGE, entre los que se encuentra un aumento del estrés oxidativo (Figura 8) ⁵, incluso cuando hay un buen control de los niveles de glucosa en sangre ⁴.

En condiciones de alta glucosa la formación de los AGE puede provocar la liberación de HMGB1 mediada por incremento de estrés oxidativo, por la creación de ROS ^{3,4,5}, que se genera por la acción de la NADPH oxidasa ⁵. Además, la unión entre HMGB1 y RAGE resulta en la estimulación de la señalización NF- κ B, al inducir una translocación al núcleo del factor NF- κ B ^{4,5}, que estimula la síntesis y a la secreción de citoquinas proinflamatorias (Figura 7) ³ que va a aumentar la respuesta inmunitaria destruyendo las células beta de los islotes de Langerhans ⁵.

La proteína HMGB1 forma parte de un “feedback loop” positivo de regulación (Figura 8) que se ha estudiado en EPC (células progenitoras endoteliales). Los AGE al unirse a su receptor RAGE producen estrés oxidativo. Este proceso se lleva a cabo a través de la vía sirt1/p66shc ²³. Sirt1 es una proteína que contribuye a tolerar el estrés oxidativo y p66shc estimula la creación de ROS en la mitocondria ²⁴. La unión de los AGE a RAGE provoca la disminución de los niveles de sirt1 y el aumento de los niveles de p66shc, y, por lo tanto, la producción de estrés oxidativo. Este lleva a la liberación de HMGB1 que puede unirse al receptor RAGE amplificando la señalización a través de la ruta sirt1/p66shc ²³.

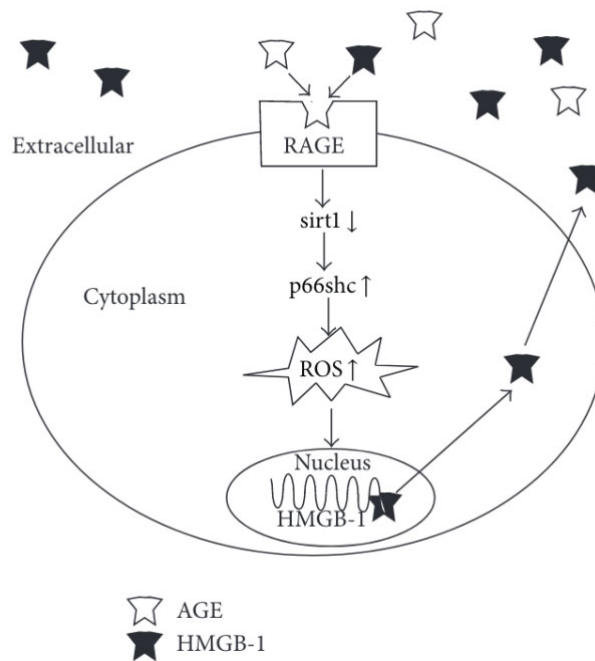


Figura 8: Esquema de una célula endotelial, donde al receptor RAGE se unen AGE y HMGB1, promoviendo la creación de ROS y la liberación de HMGB1 a través de la vía sirt1/p66shc²³.

HMGB1 puede desempeñar un papel importante en el estrés oxidativo al unirse, también, a los receptores “Toll-like”, lo que activa diferentes rutas de señalización que llevan a la liberación de citoquinas, como se ilustra en la Figura 7; al utilizar anticuerpos para los receptores TLR4, TLR2, TLR9, y RAGE se observó, por inmunofluorescencia y a través de microscopía, que en las células beta de los islotes pancreáticos se encuentran este tipo de receptores⁸.

Finalmente, las citoquinas son las responsables de inducir estrés del retículo endoplásmico (ER) de las células beta que lleva a su disfunción y a su posterior muerte. A la vez que ocurre esto, la chaperona llamada proteína 78 (GRP78, también conocida como BiP), que se encuentra en el ER, y está regulada por glucosa, es desplazada desde el ER a la superficie celular. GRP78 tiene funciones de plegamiento de proteínas en el ER, y se encuentra más expresada en condiciones de estrés cuando las proteínas tienden a desplegarse. Una vez en la superficie celular de las células beta, GRP78 actúa como un receptor de señalización de la apoptosis. GRP78, además, puede ser secretado extracelularmente funcionando como ligando que activa la señalización de la apoptosis, y/o como antígeno propio de las células beta, aumentando la respuesta de apoptosis que lleva a la muerte de las células beta de los islotes pancreáticos (Figura 9)^{21,22}.

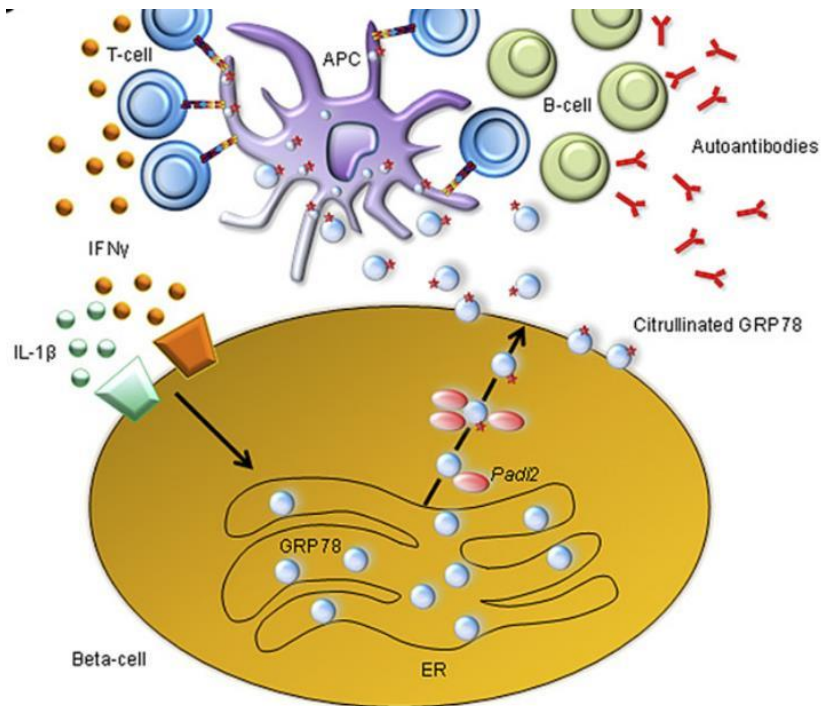


Figura 9: Actuación de las diferentes células del sistema inmunitario sobre las células beta del páncreas, las células presentadoras de antígenos mostrando los antígenos de las células beta a los linfocitos T, la generación de anticuerpos de los linfocitos B. También se observa la liberación de citoquinas que aumentan la respuesta inmune. Además, se ve la localización en el ER, membrana celular y extracelularmente de GRP78 ²².

La destrucción de las células beta del páncreas lleva a la deficiencia de insulina, pero además HMGB1 contribuye a la resistencia a la insulina típica de la diabetes. En un experimento con ratas con la enfermedad, se ha visto que cuando se inhibe TLR4, al que se une HMGB1, se evita la resistencia a la insulina; esto es porque TLR4 activa la cascada de señalización JNK/p38MAPK que inhibe el receptor de la insulina al fosforilarlo ⁴.

Complicaciones derivadas de la diabetes mellitus en las que interviene HMGB1

Retinopatía diabética (DR)

La retinopatía diabética (DR), lleva a una ceguera evitable en adultos ⁴, derivada de anomalías vasculares que causan la dilatación de las venas y/o micro aneurismas, esta complicación de la T1DM afecta a 93 millones de personas en el mundo ^{5,3}.

En la retinopatía diabética (DR), se ha descubierto que la hiperglucemia es responsable de la sobre-expresión de HMGB1. Los niveles de HMGB1 están en constante aumento en las retinas en los estados tanto no proliferativos como proliferativos ^{3,18}. En el estado no proliferativo se ocluyen los vasos de la retina lo que produce áreas con isquemia y edema; por otro lado en el estado proliferativo se incrementa la permeabilización y la proliferación de los vasos de la retina y la hemorragia ⁵.

Se ha visto que la expresión de HMGB1 en la retina de ratas con diabetes es mayor que en ratas sanas ⁴. También se ha observado la implicación de RAGE y la generación de ROS en la apoptosis celular que lleva a la liberación de citoquinas en pacientes con retinopatía diabética ⁵.

Complicaciones cardiovasculares

Las complicaciones cardiovasculares como la enfermedad de las arterias coronarias o la cardiopatía diabética son las principales causas de la obesidad y mortalidad en la diabetes. Aunque no se ha encontrado relación entre la enfermedad de las arterias coronarias con la cardiopatía diabética ⁵.

Diferentes estudios han demostrado que los niveles de HMGB1 se incrementan en los pacientes con enfermedades de las arterias coronarias ⁵. Se ha visto una gran implicación de esta proteína en la formación de placas y las trombosis, recurrentes en esta enfermedad ⁴. Los niveles de HMGB1, estudiados por tinción de inmunofluorescencia, en el núcleo de leucocitos y en el área extracelular de todos los trombos, eran mayores en personas con diabetes que en no diabéticas. Esto sugiere que HMGB1 promueve la formación de trombosis en mayor medida en pacientes con diabetes ⁵. Además, HMGB1 promueve la respuesta inflamatoria, en el tejido adiposo epicárdico de las paredes coronarias, mediante señalización mediada por RAGE ⁵.

En conclusión, se ha observado una relación entre el daño en las arterias coronarias, HMGB1 y la diabetes: los niveles de HMGB1 circulantes son mayores según la gravedad de la enfermedad de las arterias coronarias ⁴, y su nivel es aún superior en personas que además de la enfermedad de las arterias coronarias sufren diabetes ⁵.

En el caso de la cardiopatía diabética, ha sido demostrado un incremento en los niveles de HMGB1, en el miocardio de ratones diabéticos y fibroblastos, tras la exposición a niveles altos de glucosa ^{4,5}. También se ha visto un incremento en los niveles de HGMB1 en pacientes que han sufrido fallos cardíacos, además de poder relacionarse con la severidad del fallo cardíaco en las personas diabéticas ⁴. El mecanismo de acción de HMGB1 en las células del miocardio es principalmente a través de RAGE por activación de la ruta NF- κ B. Se ha demostrado que el bloqueo de la interacción entre HMGB1 y RAGE reduce la severidad del infarto, la señalización de las rutas p38MAPK, ERK1/2 y JNK, y con ello, la liberación de citoquinas ¹⁸ que son clave en el desarrollo de la respuesta inflamatoria que lleva a la hipertrofia cardíaca y fibrosis ⁵.

Nefropatía diabética (DN)

Por otro lado, la nefropatía diabética afecta de 30 al 40% de personas con diabetes ⁵ siendo una de las complicaciones más devastadoras de la DMT1 ⁴.

La implicación de HMGB1 en el proceso inflamatorio también contribuye al desarrollo de la nefropatía diabética ⁴. Tras el incremento de la glucosa, en células mesangiales y células epiteliales del túbulo proximal, hay un incremento de la liberación de HMGB1 y citoquinas, además de la activación de la ruta de señalización NF- κ B ^{4,5}. Esto concuerda

con otro estudio donde se han visto niveles altos de HMGB1, RAGE, y NF- κ B, en las células glomerulares renales y epiteliales tubulares de ratas con diabetes en comparación con ratas no diabéticas, esto lleva a la producción de citoquinas como IL-6 o IL-1⁵ y también promueve el proceso de fibrosis renal⁴.

En la nefropatía diabética también se ha visto, en las células epiteliales del túbulo proximal y del túbulo renal, que el incremento de la glucosa induce la expresión de TLR2 y TLR4^{4,5}. Además, con niveles altos de glucosa hay una mayor activación de rutas de señalización como la producción del factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF- β 1)²⁵, que participa en el proceso inflamatorio promoviendo la migración de leucocitos, entre otros²⁶. Además, se ha observado que TLR4 tiene relación con la infiltración de macrófagos en esta enfermedad⁵. Se ha comprobado que el bloqueo de estos receptores, TLR2 y TLR4, reduce la liberación de citoquinas como IL-6 y, con ello, la respuesta inflamatoria que llevaría a la nefropatía diabética^{4,5}.

Discusión

Para la realización de la revisión bibliográfica, sobre el papel de la proteína HMGB1 en la respuesta inmunitaria desencadenada en la diabetes mellitus tipo 1, se ha llevado a cabo una búsqueda sistemática en diferentes bases de datos y con determinados criterios de búsqueda. Así, se obtuvieron resultados, más precisos y concretos. En total, se obtuvieron 1613 resultados, que, tras la revisión de su título, resumen, y/o texto completo, se fueron seleccionando hasta utilizar 26 artículos. De estos artículos, se obtuvo la información relevante para poder sintetizar y dirigir la revisión bibliográfica hacia el tema propuesto.

El desarrollo de la diabetes tipo 1 comienza tras la exposición a ciertas condiciones ambientales, pero también hay una gran predisposición genética^{1,4,10}. Esta es debida a ciertas modificaciones que sufren los genes, como puede ser el polimorfismo puntual que altera el sistema inmunitario^{9,11}. Pero muchas de estas modificaciones genéticas aún no se han descubierto, por lo que son necesarios más estudios en relación con la genética de T1DM.

El sistema inmunitario comienza una respuesta de ataque contra el páncreas¹⁰, donde el retículo endoplásmico, de las células beta, sufre un gran estrés que lleva a la disfunción en la secreción de insulina y finalmente la muerte de las células beta²¹. Una vez activada la respuesta inmunitaria la proteína HMGB1 es liberada por diferentes células del sistema inmune, tanto del sistema inmunitario innato, como son los macrófagos, como del sistema inmunitario adaptativo, como son las células T^{1,4}. Además, HMGB1 también es liberado a medida que las células beta van sufriendo apoptosis^{1,4}. Se ha visto, mediante la técnica de tinción inmunohistoquímica, niveles altos de HMGB1 en los islotes de Langerhans en relación con la T1DM^{4,6}.

HMGB1 funciona como una citoquina, aumenta la respuesta inmunitaria, al unirse a diferentes receptores, presentes tanto en las células inmunitarias, como en las células beta del páncreas^{4,8,18}. En las células beta se han encontrado, mediante la técnica de tinción inmunohistoquímica, receptores "Toll-like" y RAGE⁸. Los receptores RAGE, son activados tanto por HMGB1, como por los productos finales de glicación avanzada (AGE), que se crean tras la exposición a altos niveles de glucosa^{5,4}. La unión de los AGE y HMGB1 al receptor RAGE causa estrés oxidativo, que provoca, a su vez, una mayor liberación de HGMB1^{3,4,5}. La creación de estrés oxidativo implica un "feedback loop" positivo mediante la vía sirt1/p66shc^{23, 24}. Además, la unión de HMGB1 a RAGE activa la ruta de señalización NF-kB que lleva a la liberación de citoquinas^{4,5}.

Por otro lado, HMGB1, también se une a los receptores "Toll-like", como TLR2 o TLR4, que activan diferentes rutas de señalización, como MyD88 o p38MAPK, que llevan a la liberación de más citoquinas^{4,8}. Finalmente, estas citoquinas van a aumentar la acción de las células del sistema inmunitario contra las propias células beta del páncreas^{3,4}.

En el desarrollo de la T1DM el retículo endoplásmico sufre estrés. GRP78, en estas condiciones, es traslocada a la membrana de las células beta donde participa como receptor para la señalización de la apoptosis. Además, GRP78 es secretado

extracelularmente funcionando como ligando para activar la apoptosis de las células beta ^{21,22}. En este proceso, de activación de la apoptosis, no se ha visto la implicación de HMGB1, lo que puede ser objeto de futuros estudios, aunque si está implicada en la respuesta inflamatoria que lleva al desarrollo de la enfermedad.

HMGB1 también participa en el desarrollo de enfermedades derivadas de la T1DM. Con respecto a la retinopatía diabética, HMGB1 está en grandes niveles en la retina ¹⁸. En relación a la enfermedad de las arterias coronarias HMGB1 está implicada en la formación de placas y trombos, como se ha visto en estudios por inmunofluorescencia ⁵. Y también está relacionada con la severidad del fallo cardíaco, encontrándose niveles altos de HMGB1, en personas diabéticas con cardiopatía diabética ⁴. Por último, HMGB1 está implicada en la nefropatía diabética promoviendo la fibrosis renal ⁴. Tras la exposición a la hiperglucemia, HMGB1 activa la liberación de citoquinas como TGF- β 1 lo que llevará a una mayor activación de la respuesta inmunitaria ²⁵. Por lo que, no solo el estudio de HMGB1 en la T1DM es importante, sino que también es clave el estudio de HMGB1 en sus complicaciones, para poder entender el papel de esta proteína en cada una de ellas y tratar de evitarlas.

HMGB1 participa tanto en el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 1, como en las enfermedades derivadas, al promover al sistema inmunitario para desencadenar un ataque contra las células beta del páncreas. Esto lleva a la resistencia a la insulina y deficiencia en la secreción de esta ⁴, un gran problema al que se exponen las personas con esta enfermedad, teniendo que aumentar la dosis de insulina según la destrucción de las células beta va aumentando. También hay que tener en cuenta que, según aumenta la gravedad de la enfermedad, hay más riesgo a una exposición de hiperglucemia, ya que las células beta no secretan insulina suficiente (deficiencia de insulina) y por la propia resistencia. La hiperglucemia lleva a la creación de ROS, liberación de HMGB1 y un aumento de la respuesta inmunitaria ^{5,4}, lo que agrava el ataque contra el páncreas.

Hoy en día se llevan a cabo trasplantes de islotes de Langerhans, pero al final, las personas sufren problemas de rechazo, o estos acaban siendo destruidos progresivamente por parte del sistema inmunitario ⁶, no siendo una opción a largo plazo. Disminuir el ataque del sistema inmunitario sobre el páncreas es clave para obtener mejores resultados, y en este aspecto HMGB1 tiene una gran importancia, por ser clave en el ataque de las células del sistema inmunitario sobre las células beta. Por lo que, futuros estudios han de centrarse en bloquear HMGB1, sus receptores, y/o rutas de acción, y así poder paliar la destrucción de los islotes de Langerhans, y las enfermedades derivadas de ello. Pero no hay que olvidar tampoco los estudios genéticos para comprender el origen de las modificaciones genéticas que alteran el sistema inmunitario en primera instancia.

Conclusiones

Existe mucha información publicada sobre el papel de HMGB1 en la respuesta inmunitaria. La búsqueda inicial generó más de 1600 resultados por lo que se fue restringiendo el campo para centrarlo en la respuesta inmunitaria relacionada con diabetes mellitus tipo 1.

HMGB1 está implicada en el desarrollo de la enfermedad autoinmunitaria asociada a diabetes mellitus tipo 1. HMGB1 se une tanto a los receptores “Toll-like” como “RAGE” para promover la liberación de citoquinas, a través de diferentes rutas de señalización. Lo que dirige a las células inmunitarias a la destrucción de las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas.

La hiperglucemia asociada a la diabetes genera productos de glicación que, junto con HMGB1, incrementan el estrés oxidativo, al unirse a receptores “RAGE”, lo que causa una mayor liberación de HMGB1 y se establece un círculo vicioso de activación por HMGB1 que hace progresar la enfermedad.

Por otro lado, la proteína “Glucose-regulated protein 78” (GRP78) tiene un papel bastante importante en la apoptosis de las células beta del páncreas, y tiene relación con el estrés que se produce en el retículo endoplásmico de éstas. Puesto que GRP78 actúa como chaperona y su función es unirse a polipéptidos mal plegados, podría ser especialmente relevante estudiar si existe alguna relación entre la función de ambas proteínas (HMGB1 y GRP78) en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 1.

Por último, de la bibliografía analizada se deduce que el estudio de HMGB1 y de las formas de bloquear dicha proteína, en las diferentes fases de activación de la respuesta inmunitaria, es clave para obtener estrategias terapéuticas que puedan llegar a paliar los efectos y las complicaciones asociadas a la diabetes mellitus tipo 1 en las personas que sufren la enfermedad.

Conclusións

Existe moita información publicada sobre o papel de HMGB1 na resposta inmunitaria. A búsquea inicial xenerou máis de 1600 resultados polo que se foi restrinxendo o campo para centralo na resposta inmunitaria relacionada coa diabetes mellitus tipo 1.

HMGB1 está implicada no desenvolvemento da enfermidade autoinmunitaria asociada á diabetes mellitus tipo 1. HMGB1 únese tanto aos receptores “Toll-like” como “RAGE” para promover a liberación de citoquinas, a través de diferentes rutas de sinalización. O que dirixe ás células inmunitarias á destrución das células beta dos islotes de Langerhans do páncreas.

A hiperglicemia asociada á diabetes xenera produtos de glicación que, xunto con HMGB1, incrementa o estrés oxidativo, ao unirse a receptores “RAGE”, o que causa unha maior liberación de HMGB1 e establécese un círculo vicioso de activación por HMGB1 que fai progresar a enfermidade.

Por outro lado, a proteína “Glucose-regulated protein 78” (GRP78) ten un papel bastante importante no apoptose das células beta do páncreas, e ten relación co estrés que se produce no retículo endoplásmico destas. Posto que GRP78 actúa como chaperona e súa función é unirse a polipéptidos mal pregados, podería ser especialmente relevante estudar se existe algunha relación entre a función de ambas proteínas (HMGB1 e GRP78) no desenvolvemento da diabetes mellitus tipo 1.

Por último, da bibliografía analizada dedúcese que o estudio de HMGB1 e das formas de bloquear dita proteína, nas diferentes fases de activación da resposta inmunitaria, é clave para obter estratexias terapéuticas que poidan chegar a paliar os efectos e as complicacións asociadas á diabetes mellitus tipo 1 nas persoas que sofren a enfermidade.

Conclusions

There is a lot of information published about the role of HMGB1 in the immune response. The initial search generated more than 1600 results, for this reason the search field was restricted to focus on the immune response in relation with diabetes mellitus type 1.

HMGB1 is implicated in the development of the autoimmune disease related with diabetes mellitus type 1. HMGB1 binds to the Toll-like and RAGE receptors to promote the release of cytokines, through different signaling pathways. This lead to the destruction of the beta cells in the islets of Langerhans of the pancreas by the immune cells.

The hyperglycemia associated with diabetes generates advanced glycation products that, along with HMGB1, increase the oxidative stress, by binding to RAGE receptors; this causes a higher release of HMGB1, and generates an activation cycle by HMGB1 that produce the disease progression.

On the other hand, the glucose-regulated protein 78 (GRP78) has a very important role in the beta cells apoptosis, and it's related with the oxidative stress produced in the endoplasmic reticulum of these cells. Since GRP78 works as a chaperone, her function is bind to polypeptides with a bad folding, it will be especially relevant to study if there is a connection of both proteins (HMGB1 and GRP78) in the development of diabetes mellitus type 1.

As last, of the analyzed bibliography is deduced that the study of HMGB1 and the ways of blocking this protein, in the different immune system activation phases, is the key for obtaining therapeutic strategies that could achieve the reduction of the effects and complications associated with the diabetes mellitus type 1 in the patients that suffer the disease.

Firmas

Firmado por ÁLVAREZ
PEREIRA, EVA (FIRMA)
el día 06/07/2022 con
un certificado emitido
por AC DNIE 004

Alumna: Eva Álvarez Pereira

CERDAN
VILLANUEVA
MARIA
ESPERANZA -
15811374R

Firmado digitalmente por CERDAN
VILLANUEVA MARIA ESPERANZA -
15811374R
Nombre de reconocimiento (DN):
c=ES,
serialNumber=IDCES-15811374R,
givenName=MARIA ESPERANZA,
sn=CERDAN VILLANUEVA,
cn=CERDAN VILLANUEVA MARIA
ESPERANZA - 15811374R
Fecha: 2022.07.06 14:08:39 +02'00'

Directora: María Esperanza Cerdán Villanueva

Bibliografia

1. Zhang, S., Zhong, J., Yang, P., Gong, F. & Wang, C.-Y. HMGB1, an innate alarmin, in the pathogenesis of type 1 *Int J Clin Exp Pathol.* **3**, 24 (2010).
2. Mandke, P. & Vasquez, K. M. Interactions of high mobility group box protein 1 (HMGB1) with nucleic acids: Implications in DNA repair and immune responses. *DNA Repair* **83**, 102701 (2019).
3. Nebbioso, M. *et al.* The Complex Relationship between Diabetic Retinopathy and High-Mobility Group Box: A Review of Molecular Pathways and Therapeutic Strategies. *Antioxidants* **9**, 666 (2020).
4. Wu, H. *et al.* High Mobility Group Box-1: A Missing Link between Diabetes and Its Complications. *Mediators Inflamm.* **2016**, 1 (2016).
5. Biscetti *et al.* High Mobility Group Box-1 and Diabetes Mellitus Complications: State of the Art and Future Perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* **20**, 6258 (2019).
6. Matsuoka, N. *et al.* High-mobility group box 1 is involved in the initial events of early loss of transplanted islets in mice. *J. Clin. Invest.* **120**, 735 (2010).
7. Chikhirzhina, E., Starkova, T., Beljajev, A., Polyanichko, A. & Tomilin, A. Functional Diversity of Non-Histone Chromosomal Protein HmgB1. *Int. J. Mol. Sci.* **21**, 7948 (2020).
8. Li, M., Song, L., Gao, X., Chang, W. & Qin, X. Toll-like receptor 4 on islet β cells senses expression changes in high-mobility group box 1 and contributes to the initiation of type 1 diabetes. *Exp. Mol. Med.* **44**, 260 (2012).
9. Shimura, K. *et al.* Genetic differences between type 1 diabetes with and without other autoimmune diseases. *Diabetes Metab. Res. Rev.* **34**, e3023 (2018).
10. Johnson, M. B., Cerosaletti, K., Flanagan, S. E. & Buckner, J. H. Genetic Mechanisms Highlight Shared Pathways for the Pathogenesis of Polygenic Type 1 Diabetes and Monogenic Autoimmune Diabetes. *Curr. Diab. Rep.* **19**, 20 (2019).
11. Onengut-Gumuscu, S. *et al.* Fine mapping of type 1 diabetes susceptibility loci and evidence for colocalization of causal variants with lymphoid gene enhancers. *Nat. Genet.* **47**, 381 (2015).
12. Parkin, J. & Cohen, B. An overview of the immune system. *The Lancet* **357**, 1777-1789 (2001).
13. Dominguez, J. A. & Netea, M. G. Long-term reprogramming of the innate immune system. *Journal of Leukocyte Biology.* **105**, 329 (2019).
14. Viana, I. M. de O. *et al.* Innate and adaptive immune responses toward nanomedicines. *Acta Pharm. Sin. B* **11**, 852 (2021).
15. Bai, L. *et al.* Promising targets based on pattern recognition receptors for cancer immunotherapy. *Pharmacol. Res.* **159**, 105017 (2020).
16. Fomenko, D. E., Marino, S. M. & Gladyshev, V. N. Functional Diversity of Cysteine Residues in Proteins and Unique Features of Catalytic Redox-active Cysteines in Thiol Oxidoreductases. *Mol Cells.* **26**, 228 (2009).
17. Dong, Y., Ming, B. & Dong, L. The Role of HMGB1 in Rheumatic Diseases. *Front. Immunol.* **13**, 815257 (2022).
18. Steinle, J. J. Role of HMGB1 signaling in the inflammatory process in diabetic retinopathy. *Cell. Signal.* **73**, 109687 (2020).

19. Orlando, R. El factor de transcripción nuclear kappa en las enfermedades humanas. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* **48**, 55 (2010).
20. Youn, H.-S. Ovalbumin induces nuclear factor- κ B and interferon regulatory factor 3 activation. *Food Sci. Biotechnol.* **22**, 1 (2013).
21. Vig, S. *et al.* Cytokine-induced translocation of GRP78 to the plasma membrane triggers a pro-apoptotic feedback loop in pancreatic beta cells. *Cell Death Dis.* **10**, 309 (2019).
22. Rondas, D. *et al.* Citrullinated Glucose-Regulated Protein 78 Is an Autoantigen in Type 1 Diabetes. *Diabetes* **64**, 573 (2015).
23. Wu, H. *et al.* Diabetes-Induced Oxidative Stress in Endothelial Progenitor Cells May Be Sustained by a Positive Feedback Loop Involving High Mobility Group Box-1. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2016**, 1 (2016).
24. Chen, H. Z., Wan, Y. Z. & Liu, D. P. Cross-talk between SIRT1 and p66Shc in vascular diseases. *Trends Cardiovasc. Med.* **23**, 237 (2013).
25. Yang, W. S., Kim, J. S., Han, N. J., Lee, M. J. & Park, S. K. Toll-Like Receptor 4/Spleen Tyrosine Kinase Complex in High Glucose Signal Transduction of Proximal Tubular Epithelial Cells. *Cell. Physiol. Biochem.* **35**, 2309 (2015).
26. Du, H. *et al.* Wound Healing Activity of Phage-Sisplayed TGF- β 1 Model Peptide in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Int. J. Pept. Res. Ther.* **27**, 1079 (2021).