



Ramón Gomis de Barbarà

Emérito Universidad de Barcelona e IDIBAPS
Director de Estudios en Ciencias de la Salud UOC

¿Es útil conocer la presencia o no de anticuerpos contra ZnT8 en el suero?



Empezamos por explicar que significa el acrónimo ZnT8. Se refiere a una proteína de 369 aminoácidos presente en las células beta, y que facilita el transporte de zinc al gránulo de insulina. No es un transporte baladí. La presencia de zinc en el gránulo es importante para el almacenamiento de la insulina y para su liberación en presencia de glucosa. Hecho este comentario vamos a intentar contestar a la pregunta del enunciado.

Como bien saben, el descubrimiento de la existencia de anticuerpos circulantes contra las células beta pancreáticas productoras de insulina (ICA) fue el argumento que confirmó las sospechas ya existentes de que la diabetes mellitus tipo 1 era una enfermedad de naturaleza autoinmune. A partir de entonces, los investigadores se afanaron en saber cuál era la proteína presente en los islotes responsable de esta reacción inmune de autoagresión y causante de la producción de auto-anticuerpos. De conocerla, nos permitiría -se suponía- encontrar una vacuna para prote-

ger la población general de la enfermedad diabética. Las investigaciones que se efectuaron con este objetivo depararon una sorpresa mayor. Los anticuerpos presentes no identificaban una sola proteína en el suero de las personas que padecían diabetes tipo 1 sino una colección de ellas.

Con el tiempo, se identificaron un panel de anticuerpos frente a las proteínas del islote. Entre los más destacados, los anticuerpos circulantes contra la propia insulina (IAA), contra la decarboxilasa del ácido glutámico -que reduce la actividad de la transmisión nerviosa de algunas neuronas (GAD.Ab)- y los anticuerpos contra una proteína que se halla en algunos tumores de células pancreáticas llamados insulinomas (IA2). Todos estos anticuerpos no sólo son detectables en la mayoría de personas recién diagnosticadas de diabetes tipo 1 sino también en aquella que más tarde van a sufrirla y que, en el momento de la determinación, no padece enfermedad alguna.

Al margen de lo que puedan significar estos anticuerpos como una herramienta para detectar proteínas clave en el desarrollo de la enfermedad, en la actualidad, su mayor interés estriba en considerar su valor pronóstico tanto en población general como en familiares de primer grado de personas que padecen diabetes tipo 1. Detectar a alguien con riesgo de sufrir una enfermedad, es decir predecir una futura enfermedad, nos puede permitir aplicar tratamientos precoces e incluso prevenir-la. Nuestro hándicap es no disponer de un tratamiento que lo permita. Sin embargo, uno piensa que otros anticuerpos pudieran resultar más específicos, e identificaran otras proteínas claves, o que el desencadenante -le llamamos epítotope- sea una porción de estas proteínas, o diversas porciones de estas proteínas identificadas por estos anticuerpos. Sin ir más lejos, la estrategia para fabricar una vacuna eficaz contra la enfermedad COVID-19 no es fabricarla contra el virus total o la corona proteica de este virus sino con una parte, secuencia, de este virus. También podría suceder que los anticuerpos identificados hasta la fecha se observen ya avanzada la lesión inmune, cuando haya una gran proporción de células en senescencia o destruidas, y que sea el que sea el tratamiento, este será ineficaz para inhibir el proceso inmune ya en marcha.

Hace unos diez años, Wenzlan y colaboradores, hicieron hincapié en la importancia de los anticuerpos contra la proteína transportadora de zinc (ZnT8Ab) en relación al riesgo de sufrir diabetes mellitus tipo 1. Hace un par de meses, al analizar los datos del Karlsburg Type 1 Diabetes Risk Study, en una población de 12.000 escolares, sus investigadores observaron que

LOS ANTICUERPOS ZNT8AB DEBERÍAN INCLUIRSE EN CUALQUIER IDENTIFICACIÓN DE PERSONAS CON RIESGO DE SUFRIR DIABETES

la presencia de ZnT8Ab coincidía con la de otros anticuerpos antes descritos, con una salvedad adicional. Los ZnT8Ab eran capaces de detectar inmunidad en niños negativos para cualquier otro anticuerpo. Ello los convierte en anticuerpos relevantes para identificar el riesgo de diabetes, en especial en aquellas personas adultas que más tarde desarrollaran también una forma de diabetes de naturaleza autoinmune (LADA). Análisis más complejos de estos sueros son capaces de identificar la presencia de variantes distintas de anticuerpo. Unos más frecuentes presente en niños y otra en adultos, sugiriendo que bien pudiera tratarse de formas distintas de diabetes autoinmune y quién sabe si tributarias de un futuro de tratamiento causal distinto.

Quizás, tras las consideraciones antes expuestas, podemos dar ya una respuesta a la pregunta de la cabecera de este artículo. Los anticuerpos ZnT8Ab deberían incluirse en cualquier identificación de personas con riesgo de sufrir diabetes. En especial cuando pretendemos diagnosticar diabetes tipo 1 en personas adultas que bien podrían ser negativas a otros anticuerpos pero tributarias de tratamiento con insulina. Para más concreción la respuesta es indiscutible: la identificación ZnT8Ab es una prueba que puede -en algunos casos de diabetes- sernos muy útil. **D**

BIBLIOGRAFÍA

1. Autoantibodies against zinc transporter 8 further stratify the autoantibody-defined risk for type 1 diabetes in a general population of schoolchildren and have distinctive isoform binding patterns in different forms of autoimmune diabetes: results from the Karlsburg Type 1 Diabetes Risk Study. K Baumann, K Kesselring, V Lampasona et al. *Diabetic Medicine* 2021; 38: e14389. doi.org/10.1111/dme.1438