5

Estudio de la diabetes mediante un modelo animal espontáneo: *'Evidencias de autoinmunidad en perros diabéticos de Canarias'*

Yeray Brito Casillas

Directores: Carlos Melián, Julia C. Wiebe, Ana M. Wägner

Programa de Doctorado: Clínica e Investigación Terapéutica

EDULPGC

'Mi proyecto de Tesis en un póster'

Antecedentes

La importancia y extensión de la diabetes mellitus (DM) son mundialmente conocidos. La DM tiene un componente hereditario y sobre ella influyen factores ambientales desconocidos. Los humanos aportamos información valiosa para su estudio pero con limitaciones sobre influencias genéticas (origen cruces casuales, incapaces de identificar con seguridad a nuestros padres o rastrear nuestra ascendencia más allá de los abuelos), y compartimos ambientes diferentes, que complican la identificación de factores externos relacionados. Por todo esto, el uso de modelos animales genética y ambientalmente controlados, está justificado.

Sin embargo, se ha propuesto recientemente un modelo animal con diabetes espontánea (autoinmune), genéticamente más homogéneo, y además embebido en nuestro entorno: **el perro diabético.**

Enmarcado en un proyecto traslacional entre las Medicinas Veterinaria y Humana, estos han sido nuestros objetivos:

1.- Caracterizar la población canina diabética de Gran Canaria, e identificar los que poseen una causa inmunomediada (datos del presente póster).

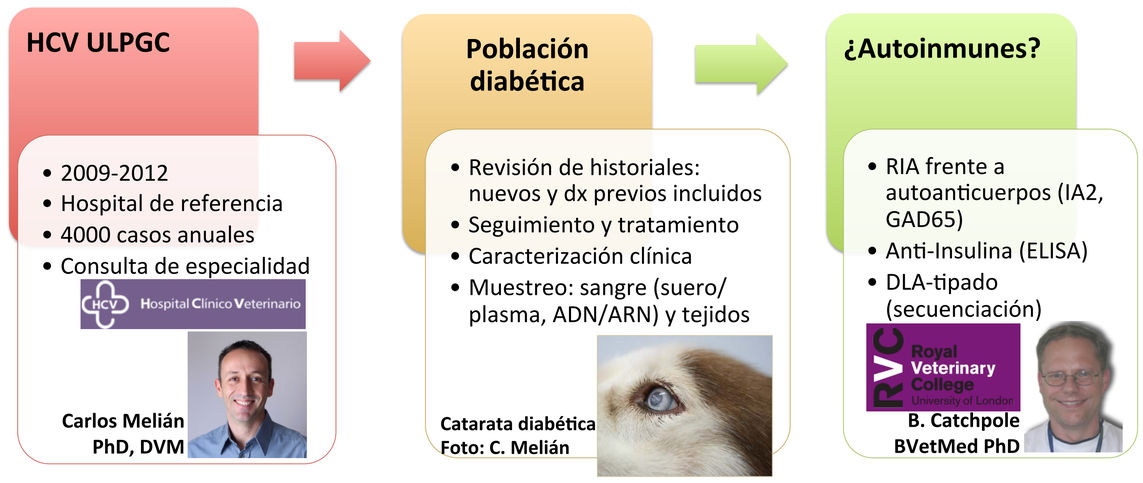
2.- En esta población canina evaluar el papel de las modificaciones post-transduccionales como causa de la diabetes autoinmune.

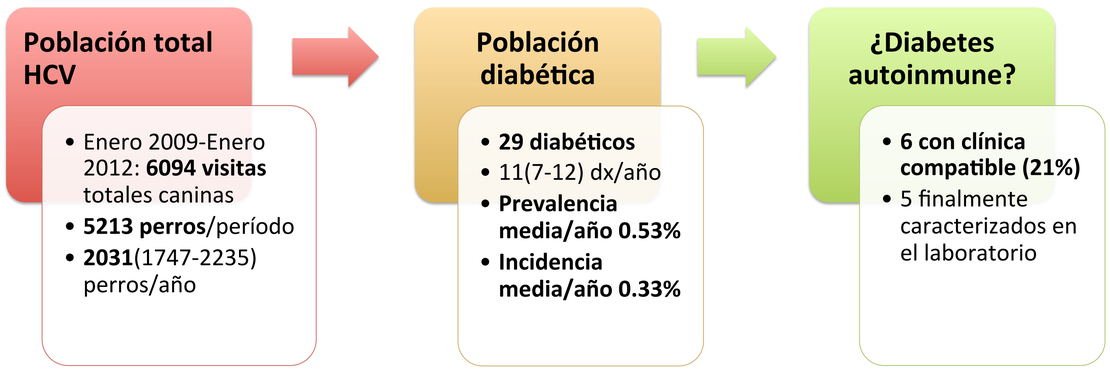
Material y Métodos

Se reclutaron los perros diabéticos que visitaron el Hospital Clínico Veterinario (HCV) de la ULPGC de enero de 2009 a enero de 2012, incluyéndose nuevos casos y previamente diagnosticados.

La prevalencia (nº de diabéticos/perros totales HCV) y la incidencia (nuevos diabéticos/perros totales HCV/año) fueron calculadas.

- Se registró al momento del diagnóstico: edad, sexo (castrados o no), raza y los signos clínicos.
- Se tomó sangre y ADN de la mayoría de perros.
- Se midieron anticuerpos anti-insulina
- Los casos posiblemente autoinmunes (según historia clínica), se genotiparon para los genes de la respuesta inmune (DLA, *Dog Leukocyte Antigen*).
- En éstos también se evaluó su grado de autoinmunidad, de respuesta inmune frente a proteínas de la célula beta (proteínas GAD65 e IA2)





Resultados

- 11 razas de las 106 razas representadas en la población, presentaron casos de diabetes. Siendo la mayoría de raza caniche) **(tabla 1)**.
- **Características más importantes de la población diabética (figuras 1-3)**:
  - Edad: 9,45 años (rango: 1,2–14 a). La mayoría no estaban castrados (87% hembras; 83% machos), como en la población general.
  - Tipos de DM más comunes: diabetes diéstrica (58,6%), autoinmune (21%)
  - Desórdenes asociados: dermatológicos (31%), pancreatitis (14%), piómetra (10%)
  - No existió estacionalidad [2,5 (1-4) casos/mes, p = 0.457]
  - Los tratados con insulina no presentaron anticuerpos frente a ella (n=19)
- **De los posibles imunomediados (n=5) (tabla 2)**, se hallaron autoanticuerpos en dos casos (anti-GAD65, n=1; anti-IA2, n=1). No se describieron genotipos de DLA asociados a riesgo de diabetes.

Tabla 1: Distribución racial

Raza	Perros diabéticos para cada raza (total=29)	Perros de cada raza en la población total (n=5213)	Odd ratio (95% CI)	*P* (chi-cuadrado Pearson)
Caniche	6 (20.7%)	197 (3.8%)	0.15 (0.06-0.36)	< 0.001 *
Cocker spaniel inglés	4 (13.8%)	157 (3%)	0.19 (0.07-0.55)	0.001 *
Mestizo	4 (13.8%)	1454 (28%)	2.44 (0.85-7.01)	0.088
Pastor alemán	3 (10.3%)	205 (3.9%)	0.35 (0.11-1.17)	0.075
Fox terrier	2 (6.9%)	31 (0.6%)	0.08 (0.02-0.33)	< 0.001 *
Bodeguero ratonero andaluz	2 (6.9%)	93 (1.8%)	0.24 (0.06-1.03)	0.037 *
Teckel	2 (6.9%)	32 (0.6%)	0.08 (0.02-0.37)	< 0.001 *
West Highland Terrier	2 (6.9%)	61 (1.2%)	0.16 (0.04-0.67)	0.004 *
Yorkshire terrier	2 (6.9%)	500 (9.6%)	1.44 (0.34-6.05)	0.621
Griffon	1 (3.4%)	38 (0.7%)	0.20 (0.03-1.52)	0.084
Husky siberiano	1 (3.4%)	50 (1.0%)	0.27 (0.04-2.00)	0.168

Figura 1: rango de edad (%)

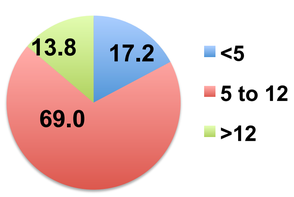


Figura 2: distribución por sexos (%)

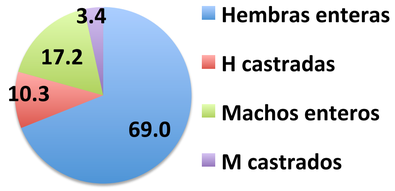


Figura 3: tipo de diabetes (%)

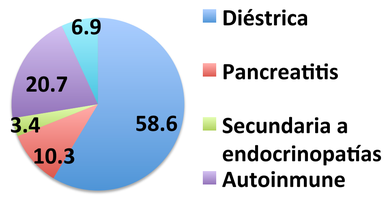


Tabla 2: Caracterización autoinmune (n=5)

Razas	DLA alelos			Reactividad autoinmune		Tiempo desde el diagnóstico (meses; años)
	DRB1	DQA1	DQB1	GAD65	IA2	
Griffon	Homocigoto 015	Homocigoto 006	Homocigoto 049	-	-	1.3 m
West highland terrier	Homocigoto 001	Homocigoto 009	00101/03001	+	-	2.4 a
Caniche	01501/01302 or 01503/01302	00101/02201	02601/00201	-	-	3.3 m
Caniche	01501/01301 or 01501/01302	Homocigoto 009	Homocigoto 001	-	+	Muestreo en el diagnóstico
Mestizo	Homocigoto 001	Homocigoto 006	Homocigoto 049	-	-	4.5 m

Tabla 2: Raza de los 5 perros genotipados, genotipo de DLA, autoanticuerpos y tiempo desde el diagnóstico

Caniche

Cocker S. Inglés

Ratonero B. Andaluz

Conclusiones

La diabetes diéstrica (similar a la gestacional humana) es más frecuente que en otras poblaciones, debido quizá a distintas percepciones sobre la castración.

Identificamos por primera vez al Ratonero Bodeguero Andaluz como una raza con alto riesgo de padecer diabetes.

La mayoría de los DLA observados no han sido descritos previamente y dos de ellos se asocian a autoinmunidad pancreática en nuestra población.

Este modelo ha sido usado por primera vez para estudiar la patogenia de la diabetes tipo 1 humana en esta tesis.

Financiación: EFSD, JDRF, ISCIII (PI08/1113), FUNCIS