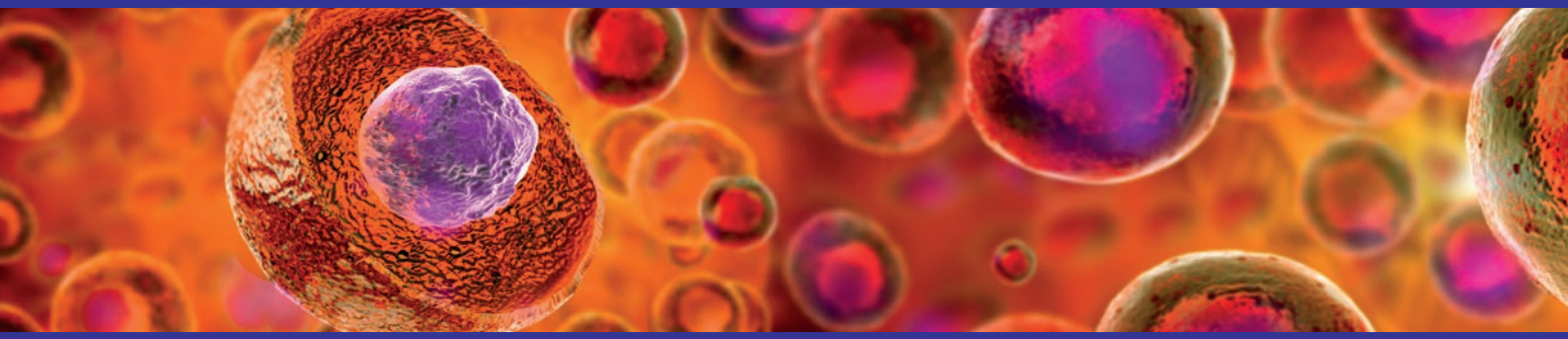
ISSN: 2696-6867 • www.IMIDsMexico.com

IMIDs

Revista Mexicana de Enfermedades Inflamatorias Inmunomediadas



Volume 6 • Number 4 • 2026

Artículos de revisión

Heterogeneidad de la señalización IL-17 en la enfermedad psoriásica: implicaciones para la selección del tratamiento biológico 39
Nayeli Romero-López y José P. Romero-López

La importancia de la epigenética y su relación con el gen PDX-1 en el desarrollo de la diabetes: el futuro terapéutico en pacientes con diabetes tipo 2 46
Marcelo A. Storino-Farina

Permanyer México
www.permanyer.com

Johnson&Johnson

Contenido científico y confidencial exclusivamente para la comunicación entre Janssen-Cilag, S.A de C.V. y los profesionales de salud. Prohibida la reproducción parcial o total de este contenido.
© Janssen-Cilag, S.A de C.V., o cualquiera de sus subsidiarias, afiliadas o empresas miembros de su grupo corporativo, 2026. Todos los derechos reservados.
Material científico desarrollado y destinado a la educación médica/científica. No tiene contenido promocional y no pretende influir en la prescripción. Puede contener información no autorizada. Para cada información mencionada en este material, asegúrese de seguir la información de prescripción aprobada por las reglamentaciones apropiadas en su país.

Volume 6 • Number 4 ISSN: 2696-6867 • www.IMIDsReviews.com

IMIDs
Revista Mexicana de Enfermedades Inflamatorias Inmunomediadas

EDITOR JEFE / *EDITOR IN CHIEF*

DR. TOMÁS CORTÉS ESPINOSA
Centro de Enfermedad Inflamatoria Intestinal
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre – ISSSTE
Ciudad de México, México

COEDITORES / *COEDITORS*

DRA. REBECA PÉREZ CABEZA DE VACA
Especialidad: Ciencias Bioquímicas
Laboratorio de Oncoinmunología
División de Investigación Biomédica
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre – ISSSTE
Ciudad de México, México

DR. JESÚS GERARDO LÓPEZ GÓMEZ
Especialidad: Gastroenterología
Centro de Enfermedad Inflamatoria Intestinal
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre – ISSSTE
Ciudad de México, México

DR. IGNACIO MARÍN JIMÉNEZ
Especialidad: Medicina del Aparato Digestivo
Unidad EII-CEIMI, Servicio de Aparato Digestivo
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Madrid, España

COMITÉ EDITORIAL / *EDITORIAL BOARD*

DR. JORGE LUIS DE LEÓN RENDÓN
Especialidad: Enfermedad Inflamatoria Intestinal
Especialidad: Coloproctología
Especialidad: Cirugía General
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"
Ciudad de México, México

DRA. NALLELY BUENO HERNÁNDEZ
Investigador en Ciencias Médicas de la
Dirección de Investigación
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"
Ciudad de México, México

DRA. YOLANDA CORTÉS AGUILAR
Especialidad: Endoscopía Gastrointestinal
Especialidad: Neurogastro/Motilidad
Doctorante Inv. Clínica Universidad de Guadalajara
Instituto Nacional de Nutrición Dr. Salvador Zubirán
Ciudad de México, México

DR. ELÍAS ARTEMIO SAN VICENTE PARADA
Especialidad: Gastroenterología / Motilidad Digestiva
Hospital Ágeles Metropolitano
Ciudad de México, México

DRA. GABRIELA FONSECA CAMARILLO
Especialidad: Ciencias Médicas
Departamento de Inmunológia
Instituto Nacional de Cardiología - Ignacio Chávez
Ciudad de México, México

PERMANYER MÉXICO
www.permanyer.com

Los trabajos originales deberán ser enviados en su versión electrónica al siguiente correo electrónico:

permanyer@permanyer.com



Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.

PERMANYER
www.permanyer.com

Permanyer
Mallorca, 310
08037 Barcelona (Cataluña), España
permanyer@permanyer.com

Permanyer México
Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo
11560 Ciudad de México
mexico@permanyer.com

www.permanyer.com

Edición impresa en México

ISSN: 2696-6867
Ref.: 11891AMEX264

Reproducciones con fines comerciales
Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo, para fines comerciales.

Revista mexicana de enfermedades inflamatorias inmunomediadas es una publicación *open access* con licencia *Creative Commons* CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).
Las opiniones, hallazgos y conclusiones son las de los autores. Los editores y el editor no son responsables y no serán responsables por los contenidos publicados en la revista.
© 2026 Publicaciones Permanyer.

IMIDs
Revista Mexicana de Enfermedades Inflamatorias Inmunomediadas

PERMANYER

Check for updates

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Heterogeneidad de la señalización IL-17 en la enfermedad psoriásica: implicaciones para la selección del tratamiento biológico

IL-17 signaling heterogeneity in psoriatic disease: implications for the selection of biological treatment

*Nayeli Romero-López y José P. Romero-López**

Laboratorio de Patogénesis Molecular, Red MEDICI, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México, Tlalnepantla de Baz, Estado de México, México

Resumen

La enfermedad psoriásica comprende un espectro inflamatorio crónico que incluye la psoriasis cutánea y la artritis psoriásica, cuya patogénesis está estrechamente vinculada a la señalización de la interleucina 17 (IL-17). La familia IL-17 es un grupo heterogéneo de citocinas cuyos seis miembros (IL-17A a IL-17F) presentan fuentes celulares, receptores y funciones efectoras distintos, con perfiles de expresión diferencial según el compartimento tisular afectado. En la presente revisión se analiza la heterogeneidad funcional y celular de los subtipos de IL-17 en la enfermedad psoriásica, con énfasis en sus implicaciones para la selección racional del tratamiento biológico. Se discuten las contribuciones de células Th17, linfocitos Tγδ, células linfoides innatas tipo 3, neutrófilos, mastocitos y células Treg con plasticidad inflamatoria como fuentes de IL-17 en la piel, las articulaciones, las entesis y las uñas. Asimismo, se revisan las bases mecanísticas que sustentan el bloqueo selectivo de IL-17A frente al bloqueo dual IL-17A/F, y se discute la relevancia clínica de esta distinción según el fenotipo dominante del paciente. La comprensión del perfil de subtipos de IL-17 en cada manifestación de la enfermedad psoriásica representa una oportunidad para optimizar la selección terapéutica y avanzar hacia un enfoque de medicina de precisión en enfermedades inflamatorias inmunomediadas.

Palabras clave: *Interleucina 17. Enfermedad psoriásica. Psoriasis. Artritis psoriásica. Tratamiento biológico. Bimekizumab.*

Abstract

Psoriatic disease encompasses a spectrum of chronic inflammatory conditions, including cutaneous psoriasis and psoriatic arthritis, whose pathogenesis is closely linked to interleukin-17 (IL-17) signaling. The IL-17 family is a heterogeneous group of cytokines: its six members (IL-17A through IL-17F) exhibit distinct cellular sources, receptors, and effector functions, with differential expression profiles depending on the tissue compartment involved. This review analyzes the functional and cellular heterogeneity of IL-17 subtypes in psoriatic disease, with emphasis on their implications for the rational selection of biological treatment. We discuss the contributions of Th17 cells, γδ T lymphocytes, type 3 innate lymphoid cells, neutrophils, mast cells, and Treg cells with inflammatory plasticity as sources of IL-17 in the skin, joints, entheses, and nails. We also review the mechanistic basis for selective IL-17A blockade versus dual IL-17A/F blockade and discuss the clinical relevance of this distinction based on the patient's dominant phenotype. Understanding the IL-17 subtype profile in each manifestation of psoriatic disease presents an opportunity to optimize therapeutic selection and advance toward a precision-medicine approach in immune-mediated inflammatory diseases.

Keywords: *Interleukin 17. Psoriatic disease. Psoriasis. Psoriatic arthritis. Biological treatment. Bimekizumab.*

***Correspondencia:**
José P. Romero-López
E-mail: pabloromero@iztacala.unam.mx

Fecha de recepción: 28-05-2026
Fecha de aceptación: 13-07-2026
DOI: 10.24875/IMIDS.M26000069

Disponible en internet: 23-11-2026
Rev Mex Enferm Inflam Inmunomed. 2026;6(4):39-45
www.IMIDsMexico.com

2696-6867 / © 2026 Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

La enfermedad psoriásica es un trastorno inflamatorio crónico que integra la psoriasis cutánea y ungueal con la artritis psoriásica (APs), constituyendo un espectro clínico heterogéneo con manifestaciones en la piel, las articulaciones, las entesis, las uñas y la inflamación sistémica[1]. Esta enfermedad se caracteriza por hiperqueratosis e inflamación desregulada, que típicamente se manifiestan como eritema, edema, prurito, placas pruriginosas, alopecia y descamación[2]. Los sitios de afección más frecuentes incluyen la piel cabelluda, los codos, las rodillas, la parte inferior de las piernas, los genitales y los pliegues cutáneos[3]. Por su parte, la APs es una enfermedad inflamatoria sistémica y heterogénea, generalmente asociada a psoriasis cutánea, que se manifiesta con oligoartritis, entesitis y dactilitis, así como con manifestaciones extraarticulares como uveítis, enfermedad inflamatoria intestinal, osteoporosis, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular[4]. Aproximadamente el 20% de los pacientes con psoriasis desarrollan APs[5,6].

La patogénesis de la enfermedad psoriásica está regulada por complejas interacciones de vías de citocinas extracelulares y moléculas de señalización intracelular[3]. Los estudios de asociación del genoma completo y los ensayos clínicos han consolidado el papel central de los ejes del factor de necrosis tumoral (TNF) y las interleucinas (IL) 23 y 17 en el desarrollo de la enfermedad[7]. En particular, el eje IL-23/IL-17 ha emergido como el principal mediador de la inflamación tisular, respaldado por la eficacia clínica de los agentes biológicos dirigidos a estas dianas terapéuticas[8].

Sin embargo, la familia de IL-17 no es homogénea funcionalmente. Sus seis miembros (IL-17A a IL-17F) difieren en sus fuentes celulares, receptores, tejidos diana y potencia inflamatoria[9]. Esta heterogeneidad tiene consecuencias terapéuticas directas: el bloqueo selectivo de IL-17A y el bloqueo dual de IL-17A/F producen resultados distintos, y su eficacia relativa puede depender del fenotipo clínico dominante del paciente. A pesar de su relevancia, esta distinción rara vez se aborda de manera sistemática en la literatura en español dirigida al clínico especialista.

El objetivo de esta revisión es analizar las fuentes celulares y las especificidades funcionales de los subtipos de IL-17 en la enfermedad psoriásica, con atención particular a sus manifestaciones en la piel, las articulaciones, las uñas y el sistema cardiometabólico, y discutir sus implicaciones para la selección racional del tratamiento biológico.

La familia IL-17: estructura, receptores y señalización

La familia IL-17 comprende seis citocinas estructuralmente relacionadas: IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (también denominada IL-25) e IL-17F[10-14]. Todas comparten un dominio de nudo de cistina característico, aunque difieren sustancialmente en su afinidad por los receptores y en sus efectos biológicos. Los receptores de la familia IL-17 (IL-17RA a IL-17RE) forman heterodímeros que determinan la especificidad tisular de cada subtipo. El complejo IL-17RA/RC es el receptor compartido por IL-17A e IL-17F, lo que explica la superposición parcial de sus funciones y justifica el abordaje terapéutico dual[15,16] (Fig. 1).

La señalización distal de IL-17 converge principalmente en tres vías: factor nuclear kappa B (NF-κB), proteína cinasa activada por mitógenos (MAPKs) – ERK, JNK, p38 – y proteína beta potenciadora de unión a CCAAT (C/EBPβ)[17-19]. La activación de estas vías en los queratinocitos, los fibroblastos sinoviales y las células endoteliales se traduce en la producción de péptidos antimicrobianos (AMP), citocinas proinflamatorias (IL-6, TNF-α, IL-1β) y quimiocinas neutrofílicas (CXCL1, CXCL5, CXCL8), lo que genera un circuito amplificador que mantiene la inflamación crónica[9,18].

Entre los miembros de la familia, la IL-17A es la citocina biológicamente más activa y la que ha recibido mayor validación clínica como diana terapéutica[20]. No obstante, la IL-17F comparte el mismo receptor y ejerce efectos complementarios, particularmente en la mucosa y la entesis; la IL-17C actúa de manera autocrina sobre los queratinocitos amplificando la respuesta epidérmica; y la IL-17E (IL-25) modula la respuesta tipo 2, con un papel potencialmente contrarregulador en la psoriasis[11,21,22].

Fuentes celulares de IL-17 en la enfermedad psoriásica

La producción de IL-17 en la enfermedad psoriásica no se limita a un único linaje celular. Múltiples poblaciones, tanto adaptativas como innatas, contribuyen a la carga de IL-17 en los distintos tejidos afectados, con predominios distintos según el compartimento inflamatorio (Tabla 1).

Células Th17

Las células Th17 constituyen la fuente adaptativa clásica de IL-17A. Su diferenciación está impulsada por

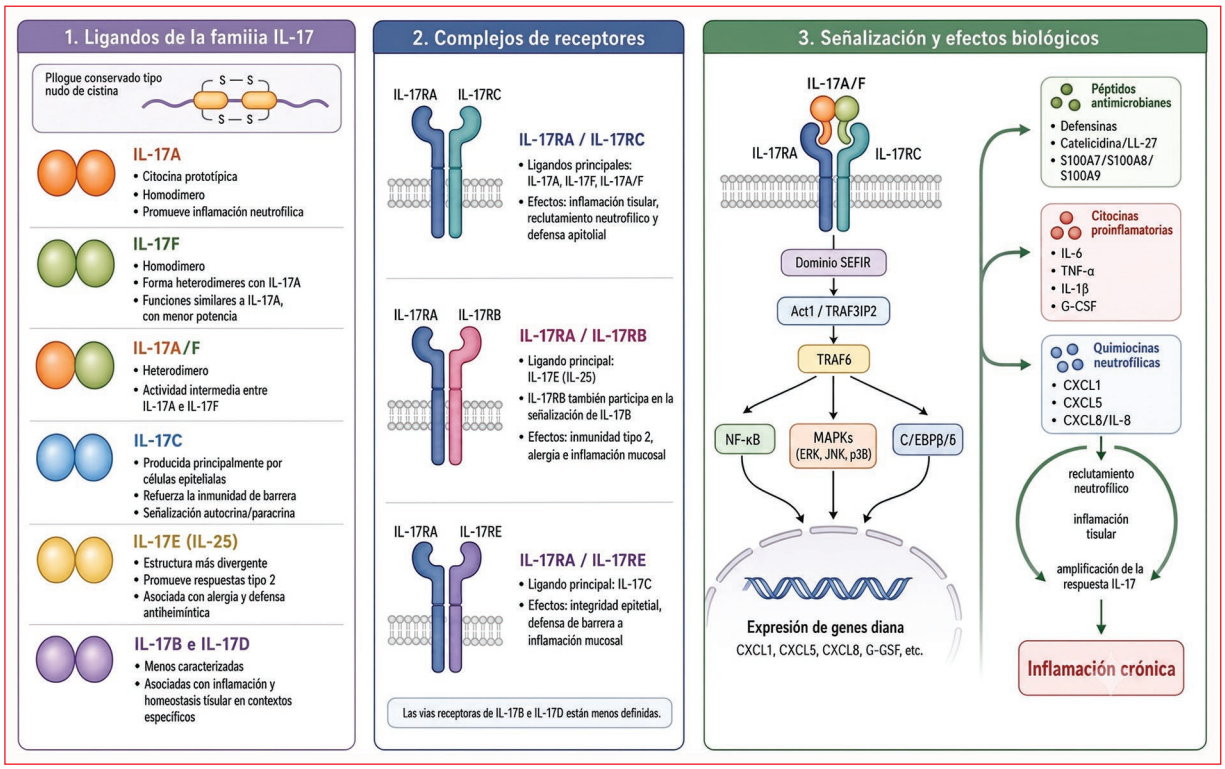


Figura 1. Familia de la IL-17: ligandos, receptores y vías de señalización. Se ilustran tres aspectos principales de la biología de la familia IL-17: 1) los ligandos IL-17A, IL-17F, IL-17A/F, IL-17C, IL-17E/IL-25, IL-17B e IL-17D y sus características funcionales generales; 2) los principales complejos receptores asociados a cada ligando, incluyendo IL-17RA/IL-17RC, IL-17RA/IL-17RB e IL-17RA/IL-17RE; y 3) la señalización intracelular inducida por IL-17, mediada por Act1/TRAF3IP2, TRAF6, NF-κB, MAPKs y C/EBPβ/δ, así como sus efectos en la producción de mediadores inflamatorios, el reclutamiento de neutrófilos y la inflamación crónica.

la IL-23, la IL-6 y el factor de crecimiento transformante beta, y requiere la expresión del factor de transcripción RORγt[23-25]. En la psoriasis, las células Th17 se expanden en la piel lesional y en la sangre periférica, y son reclutadas hacia los tejidos inflamados mediante gradientes de quimiocinas como CXCL10 y CCL20. En la APs, su presencia en el líquido sinovial y en la entesis inflamada las posiciona como mediadoras clave de la sinovitis y la erosión ósea. Cabe destacar que los estudios de secuenciación de RNA de célula única han identificado subconjuntos Th17 funcionalmente distintos: células IL-17F$^+$, IL-17A$^+$/IFN-γ$^+$ y dobles productoras IL-17A$^+$/IL-17F$^+$, con implicaciones patogénicas diferenciales[26,27].

Linfocitos Tγδ

Los linfocitos T con receptor γδ (Tγδ) constituyen una fuente innata de IL-17 de relevancia cuantitativa en la piel y en las entesis. A diferencia de las células Th17, los Tγδ secretan IL-17 sin requerir polarización convencional ni estimulación dependiente de antígeno, y responden directamente a señales de estrés tisular, IL-23 e IL-1β[28]. En modelos murinos de psoriasis inducida por imiquimod, los Tγδ son los principales productores de IL-17 y su depleción reduce significativamente la gravedad de la enfermedad[29,30]. En los humanos, las subpoblaciones Vγ9Vδ2 se acumulan en placas psoriásicas y expresan IL-17A, IFN-γ y TNF-α, lo que contribuye a la activación de queratinocitos y fibroblastos sinoviales[31].

Células linfoides innatas tipo 3 (ILC3)

Las ILC3 son fuentes de IL-17A e IL-22 en la piel y en la lámina propia intestinal, y su activación depende de IL-23[32]. En la psoriasis, las ILC3 NCR$^-$ (NKp44$^-$) constituyen la subpoblación predominante productora de IL-17 de este linaje. Su relevancia cobra especial importancia en el contexto de la comorbilidad con enfermedad inflamatoria intestinal, frecuente en la APs[33].

Tabla 1. Comparación de los subtipos de IL-17 en la enfermedad psoriásica: fuentes celulares, función y dianas terapéuticas

Subtipo	Fuente celular principal	Receptor	Tejido diana	Función clave en enfermedad psoriásica	Expresión PsO/APs	Biológico diana
IL-17A	Th17, Tγδ, ILC3, neutrófilos, mastocitos, Treg (plasticidad)	IL-17RA/RC	Piel, articulaciones, entesis	Reclutamiento neutrófilos, activación queratinocitos, inducción AMP, IL-6, CXCL1/8	↑↑ ambas	Secukinumab, ixekizumab, bimekizumab
IL-17C	Queratinocitos (autocrina)	IL-17RE/RA	Epidermis	Amplificación autocrina; isoforma más abundante en piel lesional; inducción AMP (β-defensinas, S100A)	↑↑ PsO	Imsidolimab (anti-IL-17RA)
IL-17E (IL-25)	Células epiteliales, eosinófilos, mastocitos	IL-17RB/RA	Piel, mucosas	Contrarregulación tipo 2; modulación Th17; potencialmente protector en psoriasis	Variable	Sin bloqueo específico aprobado
IL-17F	Th17, Tγδ, ILC3, mastocitos	IL-17RA/RC	Piel, articulaciones, mucosas, entesis	Cooperación con IL-17A en sinovitis y entesitis; con frecuencia más elevada que IL-17A a nivel unicelular	↑ APs > PsO	Bimekizumab

AMP: péptidos antimicrobianos; APs: artritis psoriásica; IL: interleucina; ILC3: células linfoides innatas tipo 3; PsO: psoriasis; Tγδ: linfocitos T gamma-delta; Th17: linfocitos T *helper* 17.

Neutrófilos y mastocitos

Las lesiones psoriásicas contienen abundantes neutrófilos y mastocitos IL-17^{+}, que en algunos estudios superan en número a los linfocitos T productores de esta citocina[34]. Los neutrófilos reclutados hacia la dermis y la entesis inflamadas secretan IL-17A rápidamente durante la fase aguda de la inflamación, lo que contribuye al reclutamiento de más neutrófilos mediante la inducción de CXCL8[35]. Esta liberación ocurre en el contexto de la formación de trampas extracelulares de neutrófilos, lo que convierte a los neutrófilos en una fuente de IL-17 independiente de los linfocitos T, de relevancia fisiopatológica significativa[34,36,37]. Los mastocitos, presentes en la dermis papilar de las lesiones psoriásicas, expresan IL-17A, IL-17F y el factor de transcripción RORC, y refuerzan la activación de los queratinocitos en las etapas tempranas de la placa[38].

Células Treg con plasticidad inflamatoria

Un hallazgo emergente de particular relevancia es la capacidad de las células Treg para adquirir un fenotipo proinflamatorio en condiciones de inflamación crónica. En pacientes con psoriasis y APs, las Treg de la piel lesional y del líquido sinovial pueden coexpresar FoxP3 y RORγt, produciendo IL-17A mediante un mecanismo mediado por STAT3[39,40]. Esta plasticidad Treg/Th17 contribuye al desequilibrio inmunitario que perpetúa la inflamación, y representa un mecanismo adicional de producción de IL-17 independiente de los linajes Th17 convencionales[41,42].

Especificidades funcionales por compartimento tisular

Piel

En la placa psoriásica, la IL-17A es el principal inductor de la activación de los queratinocitos, promoviendo la expresión de AMP (β-defensinas, S100A8/A9), quimiocinas (CXCL1, CXCL8) y citocinas proinflamatorias que amplifican el reclutamiento leucocitario[43,44]. La hiperproliferación epidérmica característica de la psoriasis es consecuencia directa de la señalización mediada por IL-17A/IL-17RA en el queratinocito. La IL-17C amplifica este circuito de manera autocrina: producida por los propios queratinocitos en respuesta a la IL-17A y el TNF-α, actúa a través del complejo IL-17RE/RA induciendo su propia expresión y la de otros mediadores inflamatorios, generando un bucle de retroalimentación positiva que sostiene la inflamación epidérmica[22]. Importa señalar que, en términos de expresión tisular, la IL-17C es la isoforma más abundante en la piel lesional psoriásica, aunque la IL-17A y la IL-17F continúan siendo las dianas terapéuticas con mayor validación clínica[22,44].

Articulaciones

En la sinovitis psoriásica, la IL-17A y la IL-17F actúan de forma cooperativa sobre los fibroblastos sinoviales, induciendo la producción de metaloproteasas (MMP-1, MMP-3, MMP-13) y de RANKL, que promueven la degradación cartilaginosa y la erosión ósea[45,46].

La IL-17F, aunque con menor potencia que la IL-17A en modelos celulares aislados, ejerce efectos aditivos o sinérgicos cuando ambas citocinas están presentes simultáneamente, una condición habitual en la membrana sinovial inflamada[47]. Esta cooperación justifica la hipótesis de que el bloqueo dual de IL-17A/F puede ofrecer una supresión inflamatoria más completa en pacientes con APs activa. Adicionalmente, la expresión de IL-17RA e IL-17RC en fibroblastos sinoviales de pacientes con APs es significativamente mayor que la observada en sinoviocitos de osteoartritis, lo que confiere a la articulación psoriásica una sensibilidad particular a la señalización de ambas citocinas[46].

Uñas

La onicopatía psoriásica, presente hasta en el 80% de los pacientes con APs, está estrechamente vinculada a la entesitis distal de los tendones flexores y extensores de los dedos[4]. La IL-17A promueve la inflamación periungular y la hiperproliferación del epitelio del lecho ungueal, mientras que la entesitis adyacente está mediada por IL-17A e IL-17F producidas por células Tγδ e ILC3 residentes en la entesis[48]. La resolución de la onicopatía con biológicos anti-IL-17 refuerza el papel central de esta vía en este compartimento[49].

Sistema cardiometabólico

La enfermedad cardiovascular y el síndrome metabólico son prevalentes como comorbilidad en la enfermedad psoriásica, en parte impulsadas por la inflamación sistémica mediada por la IL-17[43,50]. La IL-17A promueve la disfunción endotelial mediante la inducción de moléculas de adhesión (VCAM-1, ICAM-1), la activación del eje IL-6/STAT3 en los hepatocitos contribuyendo a la resistencia a la insulina y la participación en la inestabilización de placas ateroscleróticas[51]. La desregulación del eje IL-23/Th17 es compartida por la psoriasis y el síndrome metabólico, lo que genera un estado proinflamatorio sistémico que favorece la aterosclerosis, la dislipidemia y la resistencia a la insulina[52]. La reducción de los niveles circulantes de IL-17A con biológicos se ha asociado con una mejoría de los marcadores de riesgo cardiovascular, aunque la evidencia sobre desenlaces duros a largo plazo es aún limitada[53].

Implicaciones terapéuticas

El desarrollo de agentes biológicos dirigidos contra la vía IL-17 ha transformado el manejo de la enfermedad psoriásica. Sin embargo, la elección entre bloquear exclusivamente IL-17A o sumar el bloqueo de IL-17F no es trivial, y sus implicaciones clínicas dependen del perfil inmunitario y fenotípico del paciente.

Bloqueo selectivo de IL-17A: secukinumab e ixekizumab

El secukinumab y el ixekizumab (anticuerpos anti-IL-17A) han demostrado una eficacia superior al placebo y comparable o superior a los inhibidores del TNF en la psoriasis moderada-grave y en la APs, con tasas de respuesta en el *Psoriasis Area Severity Index* (PASI) 90 superiores al 60% en los ensayos de fase III[54,55]. Ambos bloquean exclusivamente la IL-17A, dejando libre la señalización de IL-17F. Esta selectividad puede resultar insuficiente en pacientes con APs activa en los que la IL-17F contribuye significativamente a la sinovitis y la entesitis, lo que podría explicar parcialmente las tasas de respuesta incompleta observadas en este subgrupo.

Bloqueo dual IL-17A/F: bimekizumab

El bimekizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 que bloquea con alta afinidad IL-17A e IL-17F simultáneamente, aprovechando la interfaz de unión compartida al receptor IL-17RA/RC[56]. Este mecanismo de acción dual ha mostrado tasas de respuesta PASI 90 y PASI 100 superiores a las del bloqueo selectivo de IL-17A en los ensayos de fase III en psoriasis en placa (BE SURE, BE VIVID y BE READY)[57]. En APs (BE OPTIMAL y BE COMPLETE), el bimekizumab demostró eficacia significativa en respuesta ACR50, entesitis y dactilitis[58]. El beneficio adicional del bloqueo de IL-17F parece ser especialmente relevante en la piel y en la articulación periférica, donde IL-17F ejerce efectos cooperativos con IL-17A.

Bloqueo del receptor: imsidolimab

El imsidolimab es un anticuerpo anti-IL-17RA en desarrollo clínico para la psoriasis que, al actuar sobre el receptor compartido, bloquea la señalización de IL-17A, de IL-17C y, parcialmente, de IL-17F[59]. Este mecanismo de acción más amplio podría ser especialmente relevante en la psoriasis refractaria, en la que el componente autocrino de IL-17C contribuye de manera significativa a la amplificación epidérmica. Su eventual aprobación añadirá una nueva dimensión al abordaje basado en el perfil de subtipos.

Consideraciones para la selección terapéutica

La evidencia disponible sugiere que la selección entre estos agentes debe considerar el fenotipo clínico dominante. En los pacientes con psoriasis en placa extensa como manifestación predominante, el bloqueo dual de IL-17A/F con bimekizumab ofrece la mayor tasa de aclaramiento cutáneo. En los pacientes con APs y artritis periférica activa y entesitis, el bloqueo dual también presenta ventajas mecánicas frente al bloqueo selectivo de IL-17A. En cambio, cuando la seguridad infecciosa es prioritaria – en particular el riesgo de candidiasis mucocutánea, que es mayor con el bloqueo dual –, el bloqueo selectivo de IL-17A puede representar una opción más conservadora[60]. La posibilidad futura de utilizar el perfil de subtipos de IL-17 como biomarcador orientador para la selección terapéutica representa una dirección prometedora hacia la medicina de precisión en las enfermedades inflamatorias inmunomediadas.

Conclusiones

La señalización de IL-17 en la enfermedad psoriásica es heterogénea tanto en sus fuentes celulares como en el perfil de subtipos activos según el compartimento tisular. La IL-17A desempeña un papel central en todos los fenotipos de la enfermedad, pero la IL-17F, la IL-17C y en menor medida la IL-17E ejercen funciones complementarias o moduladoras que no deben ignorarse al diseñar la estrategia terapéutica. Las células Tγδ y las ILC3, junto con las células Th17 convencionales y las Treg con plasticidad inflamatoria, conforman un ecosistema celular complejo cuya comprensión es indispensable para interpretar las diferencias en la respuesta a los biológicos.

La distinción entre el bloqueo selectivo de IL-17A y el bloqueo dual IL-17A/F tiene implicaciones clínicas concretas: en la psoriasis en placa y en la APs con artritis periférica activa, la supresión de IL-17F suma un beneficio terapéutico demostrado. Por tanto, la selección del biológico anti-IL-17 debería considerar no solo la gravedad de la enfermedad, sino también el fenotipo clínico dominante y el compartimento inflamatorio prioritario.

El desarrollo de biomarcadores capaces de identificar el subtipo predominante de IL-17 en cada paciente representa el siguiente paso hacia la medicina de precisión en las enfermedades inflamatorias inmunomediadas. Serán fundamentales estudios longitudinales que correlacionen el perfil de subtipos con la respuesta terapéutica para consolidar este enfoque en la práctica clínica.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable, de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki. Los procedimientos fueron autorizados por el Comité de Ética de la institución.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales, historias clínicas ni muestras biológicas humanas, por lo que no requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

1. Casasola-Vargas JC, Godínez-Aldrete L. Enfermedad psoriásica. Ciudad de México: Permanyer; 2026. 182 p.
2. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. Lancet. 2015;386:983-94.
3. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: a review. JAMA. 2020;323:1945-60.
4. FitzGerald O, Ogdie A, Chandran V, Coates L, Kavanaugh A, Tillett W, et al. Psoriatic arthritis. Nat Rev Dis Primers. 2021;7:9.
5. Bang CH, Kim Y, An J, Jung ES, Ahn J, Kim JA, et al. Prevalence and incidence of psoriatic arthritis among patients with psoriasis and risk factors for psoriatic arthritis in Republic of Korea: a nationwide database cohort study. Acta Derm Venereol. 2024;104.
6. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, Gladman D, Coates L, Jullien D, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. J Am Acad Dermatol. 2019;80:251.
7. Griffiths CEM, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. N Engl J Med. 2010;362:118-28.
8. Mylle S, Grine L, Speeckaert R, Lambert JLW, van Geel N. Targeting the IL-23/IL-17 pathway in psoriasis: the search for the good, the bad and the ugly. Am J Clin Dermatol. 2018;19:625-37.
9. McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 family of cytokines in health and disease. Immunity. 2019;50:892-906.
10. Hymowitz SG, Filvaroff EH, Yin JP, Lee J, Cai L, Risser P, et al. IL-17s adopt a cystine knot fold: structure and activity of a novel cytokine, IL-17F, and implications for receptor binding. EMBO J. 2001;20:5332-41.
11. Lee J, Ho WH, Maruoka M, Corpuz RT, Baldwin DT, Foster JS, et al. IL-17E, a novel proinflammatory ligand for the IL-17 receptor homolog IL-17Rh1. J Biol Chem. 2001;276:1660-4.
12. Li H, Chen J, Huang A, Stinson J, Heldens S, Foster J, et al. Cloning and characterization of IL-17B and IL-17C, two new members of the IL-17 cytokine family. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000;97:773.
13. Yao Z, Painter SL, Fanslow WC, Ulrich D, Macduff BM, Spriggs MK, et al. Human IL-17: a novel cytokine derived from T cells. J Immunol. 1995;155:5483-6.

14. Starnes T, Broxmeyer HE, Robertson MJ, Hromas R. Cutting edge: IL-17D, a novel member of the IL-17 family, stimulates cytokine production and inhibits hemopoiesis. J Immunol. 2002;169:642-6.
15. Ely LK, Fischer S, Garcia KC. Structural basis of receptor sharing by interleukin 17 cytokines. Nat Immunol. 2009;10:1245-51.
16. Liu S, Song X, Chrunyk BA, Shanker S, Hoth LR, Marr ES, et al. Crystal structures of interleukin 17A and its complex with IL-17 receptor A. Nat Commun. 2013;4:1888.
17. Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. Nat Rev Immunol. 2009;9:556-67.
18. Chiricozzi A, Guttman-Yassky E, Suárez-Fariñas M, Nograles KE, Tian S, Cardinale I, et al. Integrative responses to IL-17 and TNF-alpha in human keratinocytes account for key inflammatory pathological circuits in psoriasis. J Invest Dermatol. 2011;131:677-87.
19. Ruddy MJ, Wong GC, Liu XK, Yamamoto H, Kasayama S, Kirkwood KL, et al. Functional cooperation between Interleukin-17 and tumor necrosis factor-α is mediated by CCAAT/enhancer-binding protein family members. J Biol Chem. 2004;279:2559-67.
20. Blauvelt A, Chiricozzi A. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis. Clin Rev Allergy Immunol. 2018;55:379-90.
21. Cole S, Manghera A, Burns L, Barrett J, Yager N, Rhys H, et al. Differential regulation of IL-17A and IL-17F via STAT5 contributes to psoriatic disease. J Allergy Clin Immunol. 2023;152:783-98.
22. Johnston A, Fritz Y, Dawes SM, Diaconu D, Al-Attar P, Guzman A, et al. Keratinocyte overexpression of IL-17C promotes psoriasiform skin inflammation. J Immunol. 2013;190:2252-62.
23. Manel N, Unutmaz D, Littman DR. The differentiation of human TH-17 cells requires transforming growth factor-β and induction of the nuclear receptor RORγT. Nat Immunol. 2008;9:641.
24. Volpe E, Servant N, Zollinger R, Bogiatzi SI, Hupé P, Barillot E, et al. A critical function for transforming growth factor-beta, interleukin 23 and proinflammatory cytokines in driving and modulating human T(H)-17 responses. Nat Immunol. 2008;9:650-7.
25. Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, McKenzie BS, Blumenschein WM, Mattson JD, et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. Nat Immunol. 2007;8:950-7.
26. Kim J, Lee J, Lee J, Kim K, Li X, Zhou W, et al. Psoriasis harbors multiple pathogenic type 17 T-cell subsets: selective modulation by risankizumab. J Allergy Clin Immunol. 2025;155:1898-912.
27. Kim J, Lee J, Kim HJ, Kameyama N, Nazarian R, Der E, et al. Single-cell transcriptomics applied to emigrating cells from psoriasis elucidate pathogenic versus regulatory immune cell subsets. J Allergy Clin Immunol. 2021;148(5):1281-92.
28. Bernal-Alferes B, García-Morales E, Bojalil-Villanueva W, Domínguez-López ML, Romero-López JP. $\gamma\delta$ T cells in spondyloarthritis. J Leukoc Biol. 2023;114:363-76.
29. Cai Y, Shen X, Ding C, Qi C, Li K, Li X, et al. Pivotal role of dermal IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells in skin inflammation. Immunity. 2011; 35:596-610.
30. Sandrock I, Reinhardt A, Ravens S, Binz C, Wilharm A, Martins J, et al. Genetic models reveal origin, persistence and non-redundant functions of IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells. J Exp Med. 2018;215:3006-18.
31. Laggner U, Di Meglio P, Perera GK, Hundhausen C, Lacy KE, Ali N, et al. Identification of a novel proinflammatory human skin-homing Vγ9Vδ2 T cell subset with a potential role in psoriasis. J Immunol. 2011; 187:2783-93.
32. Buonocore S, Ahern PP, Uhlig HH, Ivanov II, Littman DR, Maloy KJ, et al. Innate lymphoid cells drive interleukin-23-dependent innate intestinal pathology. Nature. 2010;464:1371-5.
33. Villanova F, Flutter B, Tosi I, Grys K, Sreeneebus H, Perera GK, et al. Characterization of innate lymphoid cells in human skin and blood demonstrates increase of NKp44+ ILC3 in psoriasis. J Invest Dermatol. 2014;134:984-91.
34. Lin AM, Rubin CJ, Khandpur R, Wang JY, Riblett M, Yalavarthi S, et al. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. J Immunol. 2011;187:490-500.
35. Ferretti S, Bonneau O, Dubois GR, Jones CE, Trifilieff A. IL-17, produced by lymphocytes and neutrophils, is necessary for lipopolysaccharide-induced airway neutrophilia: IL-15 as a possible trigger. J Immunol. 2003;170:2106-12.
36. Siemińska I, Pieniawska M, Grzywa TM. The immunology of psoriasis – current concepts in pathogenesis. Clin Rev Allergy Immunol. 2024;66:164-91.
37. Schön MP, Broekaert SMC, Erpenbeck L. Sexy again: the renaissance of neutrophils in psoriasis. Exp Dermatol. 2017;26:354-6.
38. Benezeder T, Bordag N, Woltsche J, Teufelberger A, Perchthaler I, Weger W, et al. Mast cells express IL17A, IL17F and RORC in lesional psoriatic skin, are activated before therapy and persist in high numbers in a resting state with IL-17A positivity after treatment. J Dermatol Sci. 2025;119:103816.
39. Bovenschen HJ, van de Kerkhof PC, van Erp PEJ, Woestenenk R, Joosten I, Koenen HJPM. Foxp3+ regulatory T cells of psoriasis patients easily differentiate into IL-17A-producing cells and are found in lesional skin. J Invest Dermatol. 2011;131:1853-60.
40. Yang L, Li B, Dang E, Jin L, Fan X, Wang G. Impaired function of regulatory T cells in patients with psoriasis is mediated by phosphorylation of STAT3. J Dermatol Sci. 2016;81:85-92.
41. Beriou G, Costantino CM, Ashley CW, Yang L, Kuchroo VK, Baecher-Allan C, et al. IL-17-producing human peripheral regulatory T cells retain suppressive function. Blood. 2009;113:4240-9.
42. Deknuydt F, Bioley G, Valmori D, Ayyoub M. IL-1β and IL-2 convert human Treg into TH17 cells. Clin Immunol. 2009;131:298-307.
43. Von Stebut E, Boehncke WH, Ghoreschi K, Gori T, Kaya Z, Thaci D, et al. IL-17A in psoriasis and beyond: cardiovascular and metabolic implications. Front Immunol. 2020;10:3096.
44. Tollenaere M, Hebsgaard J, Ewald DA, Lovato P, Garcet S, Li X, et al. Signalling of multiple interleukin (IL)-17 family cytokines via IL-17 receptor A drives psoriasis-related inflammatory pathways. Br J Dermatol. 2021;185:585-94.
45. Sánchez-Rodríguez G, Puig L. Pathogenic role of IL-17 and therapeutic targeting of IL-17F in psoriatic arthritis and spondyloarthropathies. Int J Mol Sci. 2023;24:10305.
46. Raychaudhuri SK, Raychaudhuri SP, Genovese MC. IL-17 receptor and its functional significance in psoriatic arthritis. Mol Cell Biochem. 2011;359:419-29.
47. Kawaguchi M, Kokubu F, Huang SK, Homma T, Odaka M, Watanabe S, et al. The IL-17F signaling pathway is involved in the induction of IFN-γ-inducible protein 10 in bronchial epithelial cells. J Allergy Clin Immunol. 2007;119:1408-14.
48. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao CC, Sathe M, Grein J, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR-γt+ CD3+CD4-CD8- entheseal resident T cells. Nat Med. 2012;18:1069-76.
49. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, van der Heijde D, et al. Secukinumab inhibition of interleukin-17a in patients with psoriatic arthritis. N Engl J Med. 2015;373:1329-39.
50. Egeberg A, Gisondi P, Carrascosa JM, Warren RB, Mrowietz U. The role of the interleukin-23/Th17 pathway in cardiometabolic comorbidity associated with psoriasis. JEADV. 2020;34:1695-706.
51. Cai J, Cui L, Wang Y, Li Y, Zhang X, Shi Y. Cardiometabolic comorbidities in patients with psoriasis: focusing on risk, biological therapy, and pathogenesis. Front Pharmacol. 2021;12:774808.
52. Zúñiga LA, Shen WJ, Joyce-Shaikh B, Pyatnova EA, Richards AG, Thom C, et al. IL-17 regulates adipogenesis, glucose homeostasis, and obesity. J Immunol. 2010;185:6947-59.
53. Toussirot E, Gallais-Serezal I, Aubin F. The cardiometabolic conditions of psoriatic disease. Front Immunol. 2022;13:970371.
54. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CEM, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis – results of two phase 3 trials. N Engl J Med. 2014;371:326-38.
55. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, Okada M, Cuchacovich RS, Shuler CL, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naive patients with active psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76:79-87.
56. Glatt S, Helmer E, Haier B, Strimenopoulou F, Price G, Vajjah P, et al. First-in-human randomized study of bimekizumab, a humanized monoclonal antibody and selective dual inhibitor of IL-17A and IL-17F, in mild psoriasis. Br J Clin Pharmacol. 2017;83:991-1001.
57. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Tyring SK, Sinclair R, Thaçi D, et al. Bimekizumab versus ustekinumab in plaque psoriasis. N Engl J Med. 2021;385:142-52.
58. McInnes IB, Asahina A, Coates LC, Landewé RBM, Mease PJ, Ritchlin CT, et al. Bimekizumab in patients with psoriatic arthritis, naive to biologic treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE OPTIMAL). Lancet. 2023;401:25-37.
59. Guttman-Yassky E, Lebwohl M, Diaz A, Grimes P, Kempers S, Nami N, et al. Imsidolimab, an anti-interleukin-17 receptor a monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2022;87:304-13.
60. Warren RB, Blauvelt A, Bagel J, Papp KA, Yamauchi P, Armstrong A, et al. Bimekizumab versus adalimumab in plaque psoriasis. N Engl J Med. 2021;385:130-41.

IMIDs
Revista Mexicana de Enfermedades Inflamatorias Inmunomediadas

PERMANYER

Check for updates

ARTÍCULO DE REVISIÓN

La epigenética y su relación con el gen *PDX*-1 en el desarrollo de la diabetes: futuro terapéutico en pacientes con diabetes tipo 2

The epigenetics and its relationship with the PDX-1 gene in the development of diabetes: therapeutic future for patients with type 2 diabetes

Marcelo A. Storino-Farina

Servicio de Medicina Interna, Hospital General del Este Dr. Domingo Luciani; Dirección Médica, Laboratorio Behrens. Caracas, Venezuela

Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) representa un desafío fisiopatológico y de salud pública mundial. Las variaciones en la secuencia de ADN no explican plenamente la expansión epidémica ni el deterioro progresivo de la masa y función de las células pancreáticas. El gen PDX-1 (Pancreatic and Duodenal Homeobox 1) actúa como el factor de transcripción maestro que orquesta la organogénesis pancreática y mantiene la identidad de la célula madura. Esta revisión sintetiza la evidencia molecular sobre los mecanismos epigenéticos (metilación del ADN, modificaciones de histonas y ARN no codificantes) que regulan la represión de PDX-1 en la DMT2. La represión de PDX-1 ocurre mediante un proceso en cascada iniciado por la pérdida del factor USF-1, el reclutamiento del complejo mSin3A/HDAC1 y la desacetilación de histonas H3/H4, seguido por la acumulación de la marca represiva H3K9me2 y la metilación de novo de islas CpG mediada por DNMT3A y mantenida por DNMT1. En islotes humanos con DMT2, se evidencia una hipermetilación en el promotor distal y el potenciador Área II, correlacionada inversamente con la expresión de ARNm de PDX-1 (reducción del 69%, p = 0.0002) y la secreción de insulina. La intervención temprana con agonistas del receptor GLP-1 (Exendina-4, Liraglutida), moléculas pequeñas inductoras (BRD7552) e inhibidores de HDAC/DNMT logra revertir estas marcas epigenéticas represivas. El silenciamiento de PDX-1 es un evento epigenético dinámico y reversible. La modulación del epigenoma de PDX-1 abre una frontera revolucionaria para prevenir el fallo celular y reprogramar fenotipos endocrinos en la medicina de precisión de la DMT2.

Palabras clave: *Epigenética. Gen PDX-1. Diabetes mellitus tipo 2. Metilación del ADN. Exendina-4. Reprogramación celular.*

Correspondencia:
Marcelo A. Storino-Farina
E-mail: storino1974@gmail.com

Fecha de recepción: 15-09-2026
Fecha de aceptación: 27-10-2026
DOI: 10.24875/IMIDS.M26000071

Disponible en internet: 23-11-2026
Rev Mex Enferm Inflam Inmunomed. 2026;6(4):46-55
www.IMIDsMexico.com

2696-6867 / © 2026 Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Abstract

*Type 2 diabetes mellitus (T2DM) represents a global pathophysiological and public health challenge. Variations in DNA sequence do not fully account for its epidemic expansion or the progressive deterioration of pancreatic cell mass and function. The PDX-1 (Pancreatic and Duodenal Homeobox 1) gene acts as a master transcription factor that orchestrates pancreatic organogenesis and maintains the identity of mature cells. This review synthesizes molecular evidence regarding the epigenetic mechanisms – such as DNA methylation, histone modifications, and non-coding RNAs – that regulate the repression of PDX-1 in T2DM. PDX-1 repression occurs through a cascade initiated by the loss of the factor USF-1, the recruitment of the mSin3A/HDAC1 complex, and the deacetylation of histones H3 and H4. This is followed by the accumulation of the repressive mark H3K9me2, as well as *de novo* methylation of CpG islands—a process mediated by DNMT3A and maintained by DNMT1. In human islets from individuals with T2DM, hypermethylation is observed in the distal promoter and the "Area II" enhancer; this is inversely correlated with PDX-1 mRNA expression (a 69% reduction, p = 0.0002) and insulin secretion. Early intervention using GLP-1 receptor agonists (such as Exendin-4 or Liraglutide), small-molecule inducers (e.g., BRD7552), and HDAC or DNMT inhibitors can successfully reverse these repressive epigenetic marks. The silencing of PDX-1 is a dynamic and reversible epigenetic event. Modulating the PDX-1 epigenome opens a revolutionary frontier for preventing cellular failure and reprogramming endocrine phenotypes within the context of precision medicine for T2DM.*

Keywords: *Epigenetics. PDX-1 gene. Type 2 diabetes mellitus. DNA methylation. Exendin-4. Cellular reprogramming.*

Introducción y justificación clínica

La diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2) se ha consolidado como una de las emergencias sanitarias globales más graves del siglo XXI, que afecta a más de 422 millones de personas en el mundo y se prevé un incremento hasta los 592 millones para el año 2035[1]. En Venezuela, los datos epidemiológicos del servicio de medicina interna del Hospital General del Este Dr. Domingo Luciani, así como los del contexto latinoamericano, confirman un aumento vertiginoso en la prevalencia de la enfermedad, estrechamente vinculado con los cambios en el estilo de vida, los hábitos nutricionales y los factores ambientales[1,2]. La fisiopatología central de la DMT2 involucra una combinación de resistencia periférica a la insulina e insuficiencia progresiva de la célula beta pancreática para secretar cantidades adecuadas de la hormona en respuesta a la glicemia[2].

Durante décadas, la investigación biomédica intentó explicar el desarrollo de la DMT2 basándose exclusivamente en variaciones en la secuencia del ADN genómico. Sin embargo, los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han identificado más de 80 loci de susceptibilidad que en conjunto explican menos del 20% de la heredabilidad del trastorno[2,3]. Esta "heredabilidad perdida" ha dirigido la atención de la comunidad médica hacia la epigenética: el estudio de las modificaciones heredables y reversibles en la función génica que ocurren sin alterar la secuencia de nucleótidos del ADN[3,4]. La epigenética opera como un puente molecular esencial que traduce los estímulos ambientales (como la malnutrición intrauterina, el estrés oxidativo, la hiperglucemia crónica y la dieta hipercalórica) en cambios estables y de largo plazo en la expresión génica[3,4].

En el centro de la regulación transcripcional de la célula beta pancreática se encuentra el gen *PDX-1* (*Pancreatic and Duodenal Homeobox 1,* también conocido como *IPF-1*, *STF-1* o *IDX-1*)[1,5]. Considerado el "regulador maestro" del páncreas, *PDX-1* es indispensable tanto para la formación del esbozo pancreático durante la embriogénesis como para el mantenimiento de la identidad, la maduración, la supervivencia y la función secretora de las células beta en la vida adulta[1,5,6]. El silenciamiento progresivo de *PDX-1* mediado por marcas epigenéticas represivas constituye uno de los eventos desencadenantes cardinales en la pérdida de masa celular beta y el fallo secretor en la DMT2[4,6].

La presente revisión bibliográfica analiza de manera exhaustiva la arquitectura genómica de *PDX-1,* los mecanismos epigenéticos involucrados en su silenciamiento fisiopatológico y las estrategias farmacológicas de vanguardia capaces de revertir estas marcas para abrir un futuro terapéutico prometedor en los pacientes con DMT2.

Arquitectura genómica y red transcriptómica del gen *PDX-1*

El gen *PDX-1* codifica un factor de transcripción con dominio *homeobox* de 283 aminoácidos (peso molecular de 31 kDa) altamente conservado entre especies[5,7]. Su expresión es estrictamente regulada durante el desarrollo embrionario y queda restringida sobre todo

a las células beta y delta de los islotes pancreáticos adultos[1,5]. La estructura genómica de *PDX-1* abarca una región codificante dividida en dos exones separados por un intrón conservado, impulsada por un complejo sistema de promotores y elementos potenciadores distales *(enhancers)*[7,8].

El promotor proximal y la región potenciadora área II

La actividad transcripcional de *PDX-1* depende fundamentalmente de dos regiones reguladoras críticas: el promotor proximal (ubicado entre los pares de bases –275 y +1 respecto al sitio de inicio de la transcripción) y los dominios potenciadores distales denominados áreas I, II, III y IV[7,8]. Entre estos, la región área II (–2100 a –1600 pb) es un módulo de control cis-regulador exclusivo de los mamíferos[8]. Los estudios de deleción genética dirigida *(Pdx1-AreaII-del)* demuestran que el área II es biológicamente esencial para la emergencia adecuada de progenitores endocrinos *Neurog3+,* la represión del gen *Arx* (evitando la desviación hacia el linaje alfa de glucagón) y la maduración posnatal de las células beta[8].

Factores de transcripción interactuantes y genes blanco de PDX-1

El promotor de *PDX-1* integra señales de múltiples factores de transcripción *upstream.* Durante la fase endodérmica temprana, factores como FOXA2 *(Forkhead Box A2)* y HNF6 interactúan con el promotor para inducir el compromiso pancreático[1,7]. En la célula beta madura, *PDX-1* opera mediante la formación de complejos proteicos cooperativos. En condiciones normoglucémicas, el factor ISL1 *(Islet Factor 1)* forma un complejo con BETA2/NeuroD1 en la caja E2 para mantener un nivel basal de transcripción de insulina[9]. Cuando la glucosa se eleva, *PDX-1* sufre fosforilación y translocación nuclear, desplazando a ISL1 y reclutando activamente a BETA2 y al coactivador con actividad histona acetiltransferasa p300 para hiperactivar el gen de la insulina[9,10] (Fig. 1).

Otros factores de transcripción interactuantes son:

– Preproinsulina (INS): activación directa del promotor de insulina a través de la unión a los elementos cis A3/A4[1,9].
– Transportador de glucosa 2 (GLUT2/SLC2A2): sensor de glucosa primario de la célula beta pancreática[1,5].
– Glucocinasa (GK): enzima marcapasos de la glucólisis y del acoplamiento metabolismo-secreción de insulina[1,5].
– Factores de maduración (MafA, Nkx6.1): mantenimiento del fenotipo diferenciado y prevención de la desdiferenciación celular[5,8].
– Polipéptido amiloide del islote (IAPP/amilina): cotransportado y cosecretado junto con la insulina[1,5].

Mecanismos epigenéticos de silenciamiento de *PDX*-en la diabetes *mellitus* tipo 2

El mantenimiento de la expresión del gen *PDX-1* en niveles óptimos requiere una conformación de cromatina abierta (eucromatina). En pacientes con DMT2 y en modelos animales de la enfermedad, diversos estímulos metabólicos nocivos inducen una remodelación de la cromatina que convierte el locus de *PDX-1* en una heterocromatina inactiva y transcripcionalmente silenciada[3,4,6]. Este silenciamiento epigenético involucra tres mecanismos interconectados: modificaciones covalentes de histonas, metilación directa del ADN e interacciones con ARN no codificantes[3,11].

Modificaciones covalentes de histonas y código epigenético

Las colas aminoterminales de las histonas nucleosómicas (H3 y H4) sufren modificaciones postraduccionales que dictan el grado de empaquetamiento del ADN[3,4]. En las células beta sanas, el promotor proximal de *PDX-1* se caracteriza por altos niveles de acetilación de H3 y H4 (marcas H3Ac e H4Ac) y por la trimetilación de la lisina 4 de la histona H3 (H3K4me3), catalizada por la metiltransferasa SET9[4,9]. Esta estructura permisiva facilita el reclutamiento del factor de transcripción estimulador *upstream* 1 (USF-1), el cual se une a una secuencia E-box conservada en el promotor[4,12].

En contraste, en la fisiopatología de la DMT2, la pérdida de unión de USF-1 desencadena el reclutamiento del complejo correpresor mSin3A/HDAC1 (histona desacetilasa 1)[4,12]. La HDAC1 elimina los grupos acetilo de las histonas H3/H4, promoviendo la condensación de la cromatina. Posteriormente, la histona metiltransferasa dimeriza y deposita la marca represiva H3K9me2 (dimetilación de lisina 9 en H3), mientras que el complejo represor Polycomb 2 (PRC2), mediante la enzima EZH2 y la proteína JARID-2, cataliza la marca de silenciamiento H3K27me3[11,13,14]. La pérdida concomitante de H3K4me3 bloquea definitivamente la elongación por parte de la ARN polimerasa II[9,12].

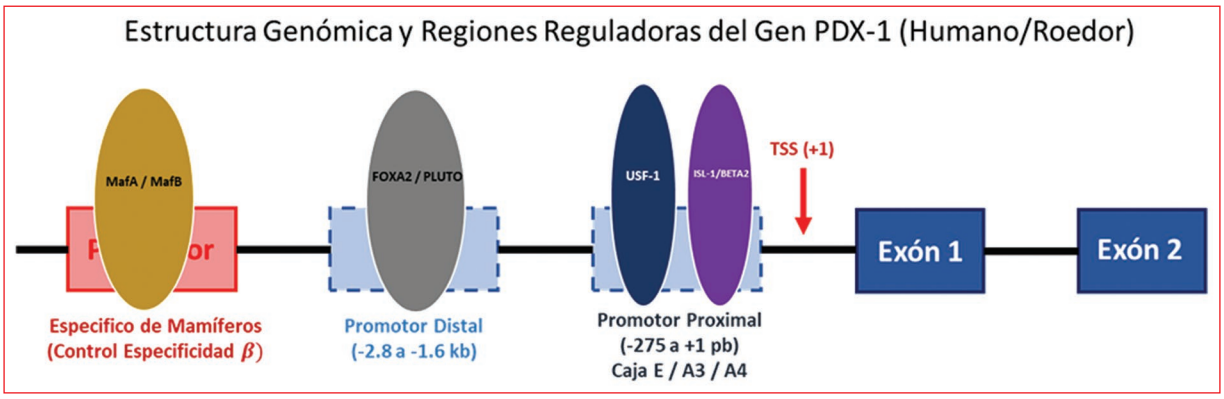


Figura 1. Organización genómica de *PDX-1* en los mamíferos. Se ilustra la localización del promotor proximal, el promotor distal, el potenciador área II (exclusivo de los mamíferos), los exones 1 y 2, y los sitios de unión de factores clave (FOXA2, USF-1, ISL1, BETA2 y MafA)[7-9].

Metilación del ADN e islas CpG en promotores y potenciadores

La metilación del ADN es una modificación epigenética estable en la cual la enzima ADN metiltransferasa (DNMT) añade un grupo metilo en la posición C5 del anillo de citosina en dinucleótidos CpG[3,6]. Aproximadamente la mitad de los genes de mamíferos poseen islas CpG en sus regiones promotoras. El gen *PDX-1* ha sido identificado como uno de los raros genes de mamíferos (solo 15 entre 1749 examinados) altamente susceptibles a metilación aberrante *de novo*[4,6,15].

Los estudios en islotes pancreáticos humanos de donantes con DMT2 han revelado un aumento significativo en la densidad de metilación de citocinas en el promotor distal y especialmente en la región potenciadora de *PDX-1* (–3534, –3504, –3496, –3342 pb)[6,15]. Como se demuestra en estudios de luciferasa, la hipermetilación de la región potenciadora/promotora de *PDX-1* suprime la actividad del gen en más de un 99%[6]. El mecanismo molecular sigue una secuencia temporal: la metilación previa de H3K9 sirve como plataforma de anclaje para reclutar a la ADN metiltransferasa *de novo* DNMT3A[4,12]. Una vez establecida la metilación de citocinas, la enzima de mantenimiento DNMT1 se asocia de forma permanente al gen, "cerrando con candado" el silenciamiento transcripcional de *PDX-1* e impidiendo el acceso de los factores de transcripción[4,6,12].

Regulación por ARN no codificantes largos (lncRNA) y estructura 3D

El paisaje epigenético de *PDX-1* incluye una fina regulación tridimensional mediada por ARN no codificantes de cadena larga (lncRNA) específicos de células beta[11,16]. El lncRNA PLUTO *(PDX1-associated lncRNA transcriptional upregulation factor)* se transcribe antisentido desde un promotor ubicado ~3 kb aguas arriba de *PDX-1*[11,16]. *PLUTO* controla la arquitectura cromatínica tridimensional, promoviendo el contacto físico mediante bucles cromosómicos *(3D loops)* entre el cúmulo de potenciadores distales y el promotor de *PDX-1*[16]. En islotes de pacientes con DMT2 e intolerancia a la glucosa se ha descubierto una importante supresión coordinada de *PLUTO* y *PDX-1*[16]. Por otro lado, lncRNA *MALAT1* reprime la expresión de *PDX-1* al reducir la acetilación de histonas H3 en su promotor, suprimiendo la secreción de insulina[11] (Figs. 2 y 3).

Modelos fisiopatológicos: nutrición intrauterina, glucotoxicidad y estrés oxidativo

La interacción del ambiente metabólico y el epigenoma de *PDX-1* ha sido documentada rigurosamente en diversos modelos fisiopatológicos *in vivo* e *in vitro,* proporcionando una explicación mecanicista sobre cómo las agresiones metabólicas tempranas o crónicas inducen DMT2 en el adulto[4,12] (Tabla 1).

Restricción del crecimiento intrauterino y programación metabólica

El modelo animal de insuficiencia uteroplacentaria que causa restricción del crecimiento intrauterino (IUGR, *intrauterine growth restriction*) representa uno de los descubrimientos más ilustrativos de la hipótesis de los "orígenes fetales de las enfermedades del adulto" de

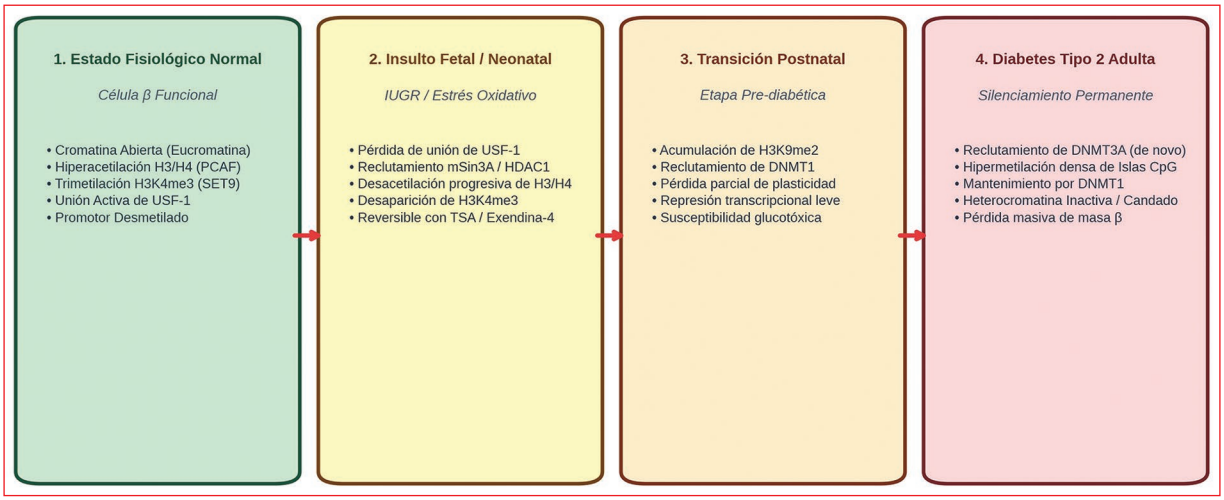


Figura 2. Ontogenia de la cascada epigenética de silenciamiento de *PDX-1* desde la etapa fetal/neonatal hasta la diabetes *mellitus* tipo 2 del adulto. Se muestra la transición desde la eucromatina activa (USF-1/PCAF/H3K4me3) hacia la desacetilación por mSin3A/HDAC1, la acumulación de H3K9me2 y el cierre final mediante DNMT3A/DNMT1 con hipermetilación de islas CpG[4,12,15].

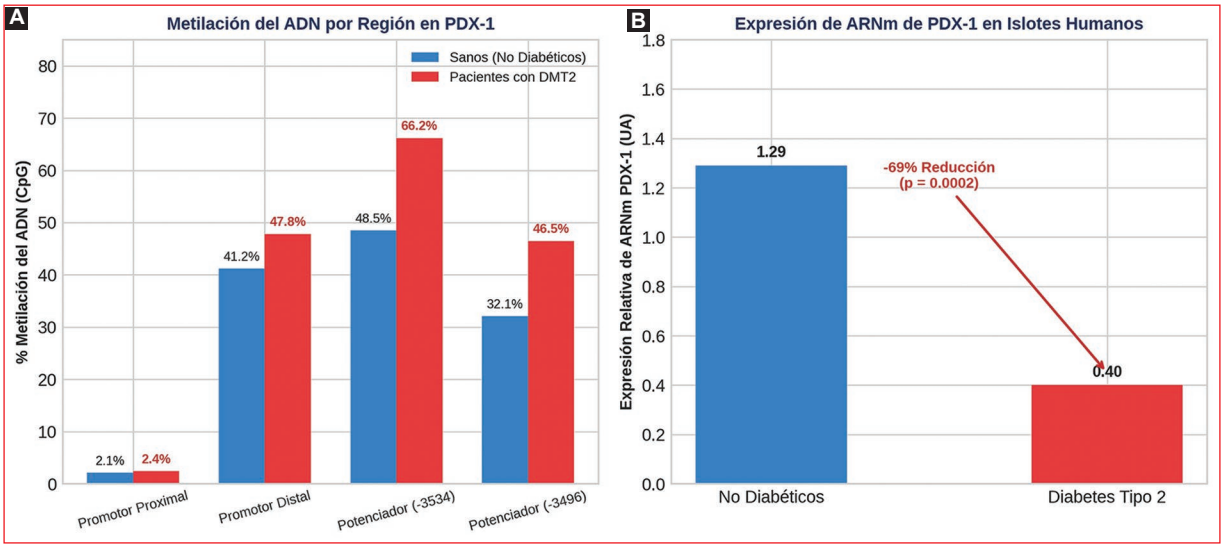


Figura 3. Análisis comparativo de metilación del ADN y expresión de ARNm de *PDX-1* en islotes de donantes sanos y de pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2. **A:** porcentaje de metilación en promotor distal y potenciador (–3534 y –3496). **B:** reducción del 69% en los niveles de ARNm de *PDX-1* en islotes diabéticos (p = 0.0002) (*modificada de los datos experimentales de Yang et al.*[6]).

Barker[4,12]. La restricción de nutrientes y de oxígeno en el feto altera el estado redox celular y genera disfunción mitocondrial[4,12]. En roedores con IUGR, la expresión de ARNm de *Pdx1* se reduce en más de un 50% en la etapa fetal, progresando hacia una extinción casi total en la vida adulta, lo que desencadena una diabetes de tipo 2 irrefutable[4,12]. La ontogenia de este proceso demuestra que las marcas de desacetilación iniciadas en el feto por el complejo mSin3A/HDAC1 son reversibles en la etapa neonatal, pero si no se intervienen, evolucionan hacia la metilación covalente e irreversible de citocinas mediada por DNMT3A/DNMT1[4,12].

Tabla 1. Modificaciones de histonas, enzimas reguladoras y estado de la cromatina en el gen *PDX-1*

Marca de histona	Enzima/complejo	Estado de cromatina	Efecto transcripcional sobre PDX-1
H3/H4 acetilación (H3Ac/H4Ac)	PCAF/p300 (HAT)	Eucromatina abierta	Activación transcripcional: permite unión de USF-1 y ARN polimerasa II[4,10,12]
H3K4me3 (trimetilación)	SET9 (metiltransferasa)	Eucromatina permisiva	Activación transcripcional: requerido para la elongación activa del ARNm[9,12]
Desacetilación H3/H4	mSin3A/HDAC1	Cromatina condensada	Represión inicial: bloqueo del acceso de factores de transcripción[4,12]
H3K9me2 (dimetilación)	Histona metiltransferasa	Heterocromatina inactiva	Represión estable: señal para el reclutamiento *de novo* de DNMT3A[4,12]
H3K27me3 (trimetilación)	PRC2 (EZH2/ JARID-2)	Heterocromatina represiva	Represión en progenitores: mantiene el gen silenciado durante el estado indiferenciado[13,14]

Glucotoxicidad crónica y estrés oxidativo en la célula beta

La exposición prolongada a niveles elevados de glucosa (hiperglucemia crónica o glucotoxicidad; p. ej., 19 vs. 5.6 mM) en los islotes pancreáticos humanos induce un estado de desensibilización y agotamiento celular beta[6,15,17]. La hiperglucemia aumenta directamente la expresión de la ADN metiltransferasa DNMT1 y eleva la metilación de citocinas en promotores de genes clave como *PDX1* e *INS*[6,15,17]. Asimismo, el metabolismo desmedido de la glucosa sobrecarga la cadena respiratoria mitocondrial, produciendo un exceso de especies reactivas de oxígeno[4,18], que modifican las bases nitrogenadas (generando 8-hidroxiguanina) y alteran la función de las histonas desmetilasas dependientes de oxígeno (como la familia Jumonji C), favoreciendo la condensación de la cromatina e inactivando de manera persistente la transcripción de *PDX-1*[4,18].

Perspectivas terapéuticas e innovación farmacológica dirigida a *PDX-1*

Dado que el silenciamiento epigenético de *PDX-1* no altera la secuencia primaria del ADN, estas modificaciones represivas son conceptualmente dinámicas y reversibles[4,12,19]. La posibilidad de desmetilar el promotor o reacetilar las histonas de *PDX-1* abre una ventana terapéutica revolucionaria para restaurar la masa y la función de las células beta en los pacientes con DMT2[4,19].

Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (exendina-4 y liraglutida) como moduladores epigenéticos

Uno de los avances moleculares más impactantes es la demostración de que la exendina-4, un análogo del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) de acción prolongada ampliamente utilizado en el tratamiento de la DMT2, actúa como un potente modulador epigenético[12,19,20]. La administración de un esquema corto de exendina-4 durante el periodo neonatal (días posnatales 1 a 6) en ratas con IUGR revierte de forma permanente las modificaciones epigenéticas aberrantes y previene el desarrollo tardío de diabetes en la edad adulta[12,19].

El mecanismo molecular de acción epigenética de exendina-4 incluye:

- Señalización cAMP/PKA: la unión de exendina-4 al receptor GLP-1 incrementa los niveles de AMP cíclico (cAMP) y activa la proteína cinasa A (PKA)[19,20].
- Fosforilación de USF-1: la PKA induce la fosforilación en residuos de serina del factor de transcripción USF-1, incrementando drásticamente su afinidad de unión por la caja E-box del promotor proximal de *PDX-1* (aumento de 32 veces en la asociación)[12,19].
- Reclutamiento del coactivador PCAF: USF-1 fosforilado recluta a la histona acetiltransferasa PCAF *(p300/CBP-associated factor)* al promotor[19].
- Hiperacetilación y eucromatina: la PCAF cataliza un incremento de 9 veces en la acetilación de H3 y restaura la marca de activación H3K4me3, abriendo la conformación cromatínica[12,19].
- Bloqueo de DNMT1 y prevención de la metilación: la restauración del dominio de eucromatina impide físicamente la asociación de la metiltransferasa DNMT1, previniendo por completo la hipermetilación de citocinas en las islas CpG y rescatando la transcripción de *PDX-1* de por vida[12,19].

También la liraglutida, un análogo de GLP-1, ha demostrado restaurar la expresión de *PDX-1* en células beta expuestas a glucotoxicidad y lipotoxicidad, previniendo la unión de DNMT1 y reduciendo el reclutamiento de la marca represiva H3K9me2 en el promotor proximal[1,20].

Pequeñas moléculas inductoras específicas de PDX-1: el compuesto BRD7552

Mediante un tamizaje químico de alta densidad basado en qPCR sobre más de 60,000 compuestos, Yuan et al.[21] identificaron la pequeña molécula BRD7552, que induce la expresión endógena de ARNm de *PDX1* de forma dependiente de la dosis y del tiempo en células ductales humanas PANC-1, en islotes humanos primarios y en células ductales derivadas de cadáveres humanos[21]. El mecanismo de acción de BRD7552 involucra la modificación de colas de histonas (aumento de H3Ac e H3K4me3, y disminución importante de H3K9me3 en el promotor de *PDX1*) y requiere la presencia activa del factor de transcripción FOXA2[21]. Los tratamientos prolongados con BRD7552 logran inducir ARNm y proteína de insulina, demostrando la factibilidad de inducir factores de transcripción maestros mediante pequeñas moléculas químicas[21].

Inhibidores epigenéticos directos (inhibidores de las histonas desacetilasas y agentes desmetilantes)

El uso de inhibidores farmacológicos directos de las histonas desacetilasas, como la tricostatina A, el valproato de sodio y la romidepsina, en combinación con agentes desmetilantes del ADN, como la 5-azacitidina y la decitabina, ha demostrado una notable capacidad para reabrir el locus inactivo de *PDX-1*[11,12,22]. El tratamiento con tricostatina A en islotes de ratas prediabéticas restaura por completo la acetilación de H3 y la trimetilación de H3K4, normalizando la unión de USF-1 al promotor y reactivando la síntesis de insulina[12]. Asimismo, la procainamida y la 5-azacitidina inhiben directamente a DNMT1, degradándola y permitiendo la reactivación de *PDX-1* en modelos de desdiferenciación[1,11].

Reprogramación celular y transdiferenciación a células similares a islotes

La modulación epigenética combinada con la manipulación de factores de transcripción representa la frontera más avanzada en la medicina regenerativa de la diabetes[11,22-24] (Fig. 4):

- Transdiferenciación de alfa a beta: la inactivación combinada de DNMT1 y del factor represor de la célula alfa *Arx* reprograma espontáneamente las células alfa de glucagón hacia células beta funcionales productoras de insulina *in vivo*[11,23]. Asimismo, la terapia génica vectorial AAV que entrega *PDX-1* y *MafA* reprograma células alfa endógenas en células beta completamente funcionales, revirtiendo la diabetes[1,24].
- Reprogramación de fibroblastos dérmicos humanos: protocolos de 5 días que combinan modulación epigenética (romidepsina + 5-azacitidina) junto con la sobreexpresión de *PDX-1* y el silenciamiento del factor *MafB* reprograman los fibroblastos dérmicos de adultos humanos en células similares a islotes. Estas células secretan insulina en respuesta a la glucosa y reducen significativamente la glucemia al ser trasplantadas en ratones diabéticos[22].
- Diferenciación de células madre (mESC/hIPSC): la exposición secuencial al donador de óxido nítrico DETA-NO (que libera el complejo represor PRC2 del promotor de *PDX1*), ácido valproico e inhibidor de P300 logra diferenciar células madre embrionarias en agregados similares a islotes que expresan PDX1, INS1, GLUT2 y GCK con respuesta funcional secretora[13].

En la tabla 2 se resumen las principales intervenciones analizadas, destacando su blanco epigenético, el modelo biológico estudiado y sus implicaciones clínicas en el tratamiento de la DMT2.

Discusión y perspectivas futuras para la medicina de precisión endocrina

La integración de los hallazgos descritos modifica sustancialmente el paradigma clásico del fallo irreversible de la célula beta en la DMT2. Durante años, la pérdida de masa celular beta se atribuyó exclusivamente a una apoptosis irrecuperable. Hoy en día, la evidencia demuestra que una proporción considerable de células beta no muere, sino que sufre un proceso de desdiferenciación epigenética hacia estados progenitores precursores, caracterizados por la pérdida de marcadores maduros como PDX-1, insulina y GLUT2[1,11]. El hecho de que este estado de desdiferenciación esté mantenido por marcas epigenéticas represivas (metilación de citocinas y H3K9me2/H3K27me3) brinda la oportunidad única de “rediferenciar” o rescatar dichas células mediante fármacos epigenéticos[1,11,12].

El descubrimiento del mecanismo epigenético de los agonistas del receptor de GLP-1 (exendina-4 y liraglutida) reviste una enorme trascendencia clínica. Explica por qué estos fármacos no solo actúan como secretagogos de insulina agudos, sino que ejercen efectos modificadores de la enfermedad a largo plazo, preservando la masa celular beta y enlenteciendo la

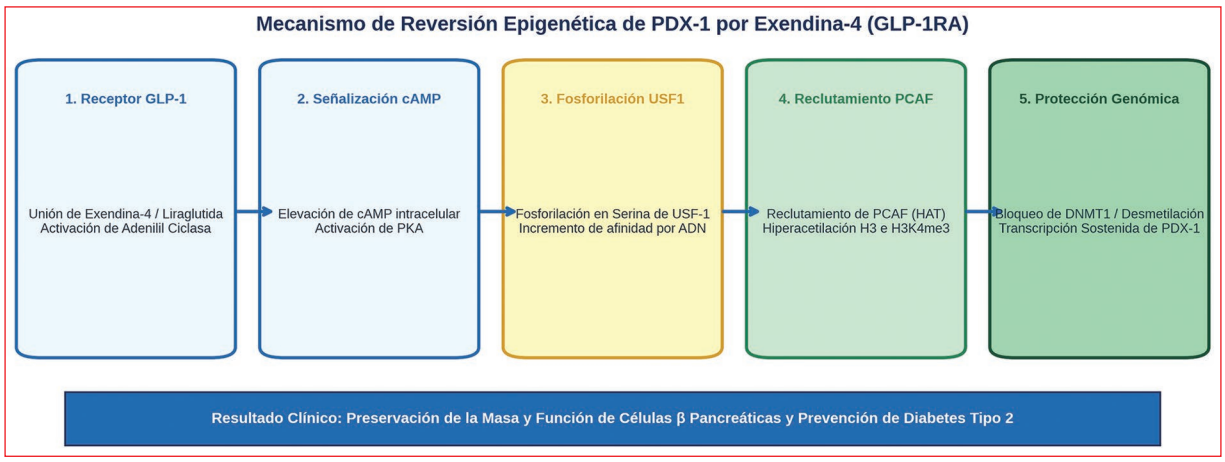


Figura 4. Mecanismo molecular detallado de la reversión epigenética de *PDX-1* mediada por agonistas del receptor de GLP-1 (exendina-4 y liraglutida)[12,19,20]. La cascada cAMP/PKA fosforila a USF-1, reclutando a PCAF (HAT) para restaurar la eucromatina y bloquear a DNMT1, impidiendo el silenciamiento genómico[19].

Tabla 2. Resumen de las estrategias farmacológicas y biológicas

Intervención o fármaco	Blanco molecular o epigenético	Modelo biológico	Efecto sobre *PDX-1* y resultado clínico
Exendina-4 (agonista GLP-1R)	cAMP/PKA → fosforilación de USF-1 → reclutamiento PCAF (HAT)[19]	Modelo rata IUGR/ islotes primarios[12,19]	Hiperacetilación H3, restauración de H3K4me3, bloqueo de DNMT1 y prevención permanente de DMT2[12,19]
Liraglutida (agonista GLP-1R)	Reducción de marca represiva H3K9me2 y bloqueo de unión a DNMT1[1,20]	Ratas con crecimiento acelerado/islotes[20]	Restauración de ARNm de PDX-1 y síntesis de insulina bajo glucotoxicidad[1,20]
BRD7552 (pequeña molécula)	Aumento de H3Ac y H3K4me3, reducción de H3K9me3 dependiente de FOXA2[21]	Células PANC-1 e islotes humanos[21]	Inducción dependiente de la dosis de PDX1 y complementación de la expresión de insulina[21]
Tricostatina A y romidepsina	Inhibición directa de histona desacetilasas[11,12,22]	Islotes IUGR y fibroblastos dérmicos humanos[12,22]	Aumento de acetilación de H3/H4, apertura de cromatina y reactivación del promotor[12,22]
5-azacitidina y decitabina	Inhibición e incorporación irreversible con degradación de DNMT1[11,22]	Células madre y fibroblastos dérmicos humanos[11,22]	Desmetilación de islas CpG en promotor/ potenciador, promoviendo diferenciación a islotes[11,22]
Terapia génica AAV-PDX1/MafA	Reprogramación génica y epigenética endógena de células alfa[1,24]	Modelos murinos de diabetes[1,24]	Conversión eficiente de células alfa en células beta eudulcorantes sostenidas[1,24,25]

progresión natural de la DMT2[12,19,20]. La demostración de que la exendina-4 aumenta la actividad HAT mediante la fosforilación de USF-1 y bloquea el anclaje de DNMT1 establece un hito en la farmacología genómica[19].

Conclusiones y consideraciones finales

- Papel central de *PDX-1:* el gen *PDX-1* actúa como el regulador maestro indiscutible de la célula beta pancreática. Su supresión transcripcional es un evento fisiopatológico determinante en el desarrollo de la resistencia a la glucosa y la DMT2[1,5,6].
- Naturaleza dinámica del silenciamiento epigenético: la represión de *PDX-1* en la DMT2 no se debe a mutaciones estructurales irreversibles del ADN, sino a una cascada epigenética ontogénica altamente ordenada que involucra desacetilación de histonas H3/H4 por mSin3A/HDAC1, acumulación de marcas de heterocromatina (H3K9me2, H3K27me3) y metilación covalente *de novo* de citocinas mediada por DNMT3A y DNMT1[4,6,12,15].

- Efecto epigenético modificador de los agonistas de GLP-1: fármacos de uso clínico habitual, como la exendina-4 y la liraglutida, ejercen un potente efecto protector y de reversión epigenética mediante la vía cAMP/PKA/USF-1/PCAF, hiperacetilando el promotor de *PDX-1* y bloqueando la metilación aberrante del ADN[12,19,20].
- Potencial de la medicina regenerativa y las moléculas pequeñas: el desarrollo de moléculas inductoras específicas, como BRD7552, y el uso de moduladores epigenéticos (inhibidores de las histonas desacetilasas o desmetilantes) abren vías prometedoras para la transdiferenciación celular autóloga (p. ej., de fibroblastos dérmicos humanos o células alfa a células beta), posibilitando una verdadera cura funcional sin necesidad de inmunosupresión[11,21,22,24,26,27].
- Frontera en la medicina de precisión: la evaluación del perfil de metilación del ADN y las marcas de histonas en *PDX-1* constituirá una herramienta clave en la medicina de precisión endocrina, permitiendo identificar a pacientes en etapas prediabéticas susceptibles de intervenciones epigenéticas oportunas antes del silenciamiento genómico irreversible[3,4,12,28-30].

Agradecimientos

El autor agradece al Servicio de Medicina Interna del Hospital General del Este Dr. Domingo Luciani y a la Dirección Médica del Laboratorio Behrens (Caracas, Venezuela) por el apoyo institucional para la investigación biomédica y la docencia médica continua.

Financiamiento

El autor declara no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales, historias clínicas ni muestras biológicas humanas, por lo que no requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

1. Liu J, Lang G, Shi J. Epigenetic regulation of PDX-1 in type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Syndr Obes. 2020;13:224-37.
2. Pinney SE, Simmons RA. Epigenetic mechanisms in the development of type 2 diabetes. Trends Endocrinol Metab. 2010;21:223-9.
3. Ling C, Rönn T. Epigenetics in human obesity and type 2 diabetes. Cell Metab. 2019;29:1028-44.
4. Park JH, Stoffers DA, Nicholls RD, Simmons RA. Development of type 2 diabetes following intrauterine growth retardation in rats is associated with progressive epigenetic silencing of Pdx1. J Clin Invest. 2008;118:2316-24.
5. Babu DA, Deering TG, Mirmira RG. A feat of metabolic proportions: PDX1 orchestrates islet development and function in the maintenance of glucosa homeostasis. Mol Genet Metab. 2007;92:43-55.
6. Yang BT, Dayeh TA, Volkov PA, Kirkpatrick CL, Malmgren S, Jing X, et al. Increased DNA methylation and decreased expression of PDX-1 in pancreatic islets from patients with type 2 diabetes. Mol Endocrinol. 2012;26:1203-12.
7. Gerrish K, Van Velkinburgh JC, Stein R. Conserved transcriptional regulatory domains of the pdx-1 gene. Mol Endocrinol. 2004;18:533-48.
8. Yang YP, Thorel F, Boyer DF, Herrera PL, Wright CVE. The mammal-specific Pdx1 Area II enhancer controls beta-cell identity and maturation. Development. 2017;144:1431-42.
9. Wang W, Shi Q, Guo T, Yang Z, Jia Z, Chen P, et al. PDX1 and ISL1 differentially coordinate with epigenetic modifications to regulate insulin gene expression in varied glucose concentrations. Mol Cell Endocrinol. 2016;428:38-48.
10. Mosley AL, Ozcan S. Glucose regulation of insulin gene expression requires the recruitment of p300 by the beta-cell-specific transcription factor Pdx-1. Mol Endocrinol. 2004;18:2279-90.
11. Akerman I, Tu Z, Beucher A, Garcia-Hurtado J, Alonso C, Fernandez-Tajes J, et al. Human pancreatic β cell lncRNAs control cell-specific regulatory networks. Cell Metab. 2017;25:400-11.
12. Pinney SE, Jaeckle Santos LJ, Han Y, Stoffers DA, Simmons RA. Exendin-4 increases histone acetylase activity and reverses epigenetic modifications that silence Pdx1 in the intrauterine growth retarded rat. Diabetologia. 2011;54:2606-14.
13. Salguero-Aranda C, Tapia-Limonchi R, Cahuana GM, Gonzalo-Honduvilla H, Redondo-Horcajo M, López-Collazo E, et al. Differentiation of mouse embryonic stem cells toward functional pancreatic β-cell surrogates through epigenetic regulation of Pdx1 by nitric oxide. Cell Transplant. 2016;25:1879-92.
14. Zhu X, Oguh A, Gingerich MA, Soleimanpour SA, Stoffers DA, Gannon M. Cell cycle regulation of the pdx1 transcription factor in developing pancreas and insulin-producing β-cells. Diabetes. 2021;70:903-16.
15. Feltus FA, Lee EK, Costello JF, Plass C, Vertino PM. Predicting aberrant CpG island methylation. Proc Natl Acad Sci USA. 2003;100:12253-8.
16. Moran I, Akerman I, van de Bunt M, Koehrer K, Appelman MD, del Álamo M, et al. Human beta cell transcriptome analysis uncovers lncRNAs that are tissue-specific, dynamically regulated, and abnormally expressed in type 2 diabetes. Cell Metab. 2012;16:435-48.
17. Hall E, Volkov P, Dayeh T, Olsson AH, Rönn T, Ling C, et al. The effects of high glucose exposure on global gene expression and DNA methylation in human pancreatic islets. Mol Cell Endocrinol. 2018; 472:57-67.
18. Franco R, Schoneveld O, Georgakilas AG, Panayiotidis MI. Oxidative stress, DNA methylation and carcinogenesis. Cancer Lett. 2008;266:6-11.
19. Stoffers DA, Desai BM, Ng DD, Simmons RA. Neonatal exendin-4 prevents the development of diabetes mellitus in the intrauterine growth retarded rat. Diabetes. 2003;52:734-40.
20. Gao T, McKenna B, Li C, Chibalina MV, Yi F, Zhang W, et al. Pdx1 maintains beta cell identity and function by repressing an alpha cell program. Cell Metab. 2014;19:259-71.
21. Yuan Y, Hartland K, Boskovic Z, Gu X, Kim SK, Shokat KM, et al. A small-molecule inducer of PDX1 expression identified by high-throughput screening. Chem Biol. 2013;20:1513-22.
22. Katz LS, Geras-Raaka E, Gershengorn MC. Reprogramming adult human dermal fibroblasts to islet-like cells by epigenetic modification coupled to transcription factor modulation. Stem Cells Dev. 2013;22:2551-60.
23. Dhawan S, Georgia S, Tschen SI, Fan G, Bhushan A. Pancreatic beta cell identity is maintained by DNA methylation-mediated repression of Arx. Dev Cell. 2011;20:419-29.

24. Xiao X, Guo P, Shiota C, Zhang T, Yang Y, Liu Y, et al. Endogenous reprogramming of alpha cells into beta cells, induced by viral gene therapy, reverses autoimmune diabetes. Cell Stem Cell. 2018;22: 78-90.
25. Chelbi ST, Doridot L, Mondon F, Barbaux S, Chauvet C, de Mazancourt P, et al. Combination of promoter hypomethylation and PDX1 overexpression leads to TBX15 decrease in vascular IUGR placentas. Epigenetics. 2011;6:247-55.
26. Wilson LM, Wong SH, Yu N, Geras-Raaka E, Raaka BM, Gershengorn MC. Insulin but not glucagon gene is silenced in human pancreas-derived mesenchymal stem cells. Stem Cells. 2009;27:2703-11.
27. Dayeh T, Volkov P, Salö S, Hall E, Nilsson E, Olsson AH, et al. Genome-wide DNA methylation analysis of human pancreatic islets from type 2 diabetic and non-diabetic donors identifies candidate genes that influence insulin secretion. PLoS Genet. 2014;10:e1004160.
28. Pillich RT, Scarsella G, Risuleo G. Regeneration and DNA demethylation do not trigger PDX-1 expression in rat hepatocytes. World J Biol Chem. 2010;1:281-5.
29. Yang YP, Thorel F, Boyer DF, Herrera PL, Wright CVE. Context-specific alpha-to-beta-cell reprogramming by forced Pdx1 expression. Genes Dev. 2011;25:1680-5.
30. Zhou Q, Brown J, Kanarek A, Rajagopal J, Melton DA. In vivo reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to beta-cells. Nature. 2008;455:627-32.