
Curación de la diabetes tipo 1 ¿una meta alcanzable? *Cure of type 1 diabetes mellitus. Is it a reachable goal?*

M. J. Goñi

La diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad autoinmune caracterizada por una destrucción selectiva de las células beta pancreáticas por células T autorreactivas CD4+ y CD8+. Su patogenia es multifactorial, resultado de complejas interacciones entre factores genéticos y ambientales. El resultado del proceso inmune es la ausencia de función secretora, haciendo que la administración de insulina sea la única opción de tratamiento en estos pacientes. A pesar de la evolución farmacológica de la insulina desde su descubrimiento en 1921 y las terapias intensivas actuales basadas en la administración en dosis múltiples, no puede evitarse la aparición de las complicaciones (retinopatía, nefropatía, neuropatía y enfermedad cardiovascular) derivadas de un control insuficiente y no fisiológico de la hiperglucemia. Además, el intento de optimización del control conlleva el riesgo de hipoglucemia recurrente.

Por ello, desde hace varias décadas, gran parte de los esfuerzos en la investigación en diabetes van dirigidos a alcanzar la curación de esta enfermedad. Se han desarrollado distintas líneas de investigación en terapia celular e inmunoterapia, planteándose dos opciones de tratamiento no excluyentes: sustituir las células beta dañadas por células funcionantes y restablecer la tolerancia inmunológica a los autoantígenos pancreáticos.

El proceso inflamatorio autoinmune es progresivo llevando a la manifestación clínica de la diabetes cuando el 80% de las células beta han sido destruidas. La posibilidad de diagnosticar la enfermedad en fase preclínica mediante la determinación de anticuerpos específicos frente a varios autoantígenos (insulina, GAD65, IA-2), ha llevado a varios ensayos clínicos con inmuno-

Correspondencia:

Maria José Goñi Iriarte
Servicio de Endocrinología
Hospital de Navarra
Irunlarrea, 3
31008 Pamplona
Tfno. 848422038
E-mail: mgoniiri@cfnavarra.es

terapia en pacientes de riesgo, en un intento de prevenir la enfermedad, con resultado desalentador¹. En las fases iniciales tras el diagnóstico de la diabetes, se ha demostrado persistencia de función beta residual. Distintos grupos han planteado en sus ensayos clínicos la utilidad de la inmunoterapia para suprimir la autoinmunidad, en un intento de regenerar estas células beta e incluso alcanzar la remisión de la enfermedad. Sin embargo, la efectividad conseguida únicamente a corto plazo y los efectos secundarios derivados del efecto inmunosupresor general y no específico de fármacos como la ciclosporina, metrotexate y globulina anti-timocítica, utilizados en los primeros ensayos, ha llevado a buscar inmunoterapias más selectivas. En este sentido se han aplicado dos estrategias terapéuticas: inmunoterapia basada en anticuerpos y la basada en la utilización de antígenos. En la primera, la mayor parte de los estudios han utilizado anticuerpos antiCD4+ CD8+, induciéndose remisión de la diabetes en modelos animales². Estudios más recientes han obtenido resultados prometedores en pacientes diabéticos tipo 1 en estadios muy iniciales de la enfermedad, tratados con anticuerpos anti-CD3 "no mitogénicos" (nmCD3). No obstante, el efecto parece ser transitorio y no está exento de efectos secundarios asociados a la liberación de citoquinas. También se han mostrado eficaces en modelos animales estrategias basadas en anticuerpos contra células^{2,3}. Este efecto no está en relación con los autoanticuerpos, que no tienen importancia patogénica, sino por su papel como células presentadoras de antígeno. Ello ha propiciado el comienzo de un ensayo en fase II empleando rituximab. Un reciente metaanálisis de los ensayos clínicos en humanos con este abordaje (incluye ensayos con agentes antiproliferativos, anticuerpos monoclonales, inhibidores de células T como ciclosporina y otras inmunoterapias como inmunoglobulina intravenosa y nicotinamida), demuestra una preservación de la función beta, frente a placebo⁴.

Por otra parte, la inmunoterapia basada en antígenos pretende estimular la generación de células T reguladoras. Para ello se han empleado distintas estrategias que incluyen autoantígenos como insulina, GAD65, HSP60... de forma aislada o asociados a adyuvantes como la toxina colérica, IL-10 y otros. También se han empleado células presentadoras de antígeno como monocitos, macrófagos y células dendríticas en el intento de generar inmunotolerancia.

Hay evidencia reciente de que ambos tipos de inmunoterapia pueden combinarse de manera efectiva. La administración de anti-nmCD3 conjuntamente con preinsulina intranasal indujo la remisión de la diabetes en ratones NOD con mayor eficacia que cada uno de los tratamientos por separado⁵.

La complejidad de la respuesta inmune y la variabilidad individual de la enfermedad hacen que la modulación de la

respuesta inmune necesaria para curar la enfermedad siga suponiendo un reto. No obstante, parecen existir fundadas razones para el optimismo.

Cuando la enfermedad ya está establecida y la destrucción del islote es completa, la única posibilidad de curación es la sustitución de estas células no funcionantes. En este sentido, existen dos opciones: trasplante de islotes o el trasplante de páncreas, realizándose éste generalmente en pacientes con insuficiencia renal terminal, simultáneo con el trasplante renal o posterior a éste. El trasplante aislado de páncreas se realiza muy raramente. Hoy en día, el trasplante simultáneo riñón-páncreas es el que obtiene los mejores resultados en cuanto a supervivencia y funcionalidad del injerto (80% de insulino-independencia a los 5 años frente al 10% del trasplante de islotes). Otros beneficios de esta técnica claramente demostrados son: mejora de calidad de vida, menor recurrencia de nefropatía en el riñón trasplantado y estabilización de las complicaciones vasculares. Como contrapartida están los efectos secundarios inherentes al tratamiento crónico inmunosupresor que estos pacientes precisan⁶.

El entusiasmo inicial suscitado por las posibilidades que parecía ofrecer el trasplante de islotes ha hecho que durante años fuera la esperanza de curación de la mayor parte de los diabéticos tipo 1. Esta terapia, iniciada en modelos animales hace más de 40 años, recibió un impulso importante en el año 2000 a partir de la utilización del llamado protocolo de Edmonton basado en la utilización de un tratamiento inmunosupresor sin esteroides. Aunque el procedimiento es mínimamente invasivo (infusión de los islotes en el hígado del receptor a través de la canulación de la vena porta por punción transhepática percutánea), presenta en la actualidad dificultades en su aplicabilidad. Por una parte, el tratamiento inmunosupresor no siempre evita la recurrencia del proceso inmune en los islotes trasplantados, tiene importantes efectos indeseables y no evita la sensibilización que dificultaría un futuro trasplante de órgano, en caso necesario. Y por otra parte, para la obtención del número de islotes necesario se precisan 2-4 órganos. Esto ha llevado a la búsqueda de nuevas fuentes de células beta-like, fundamentalmente a partir de células stem. Las células stem son células progenitoras con capacidad de autoregenerarse y diferenciarse en células maduras, pudiendo ser de origen embrionario o adultas (tanto de origen pancreático como de otros tipos celulares no pancreáticos: hígado, intestino, médula ósea y cerebro). Más recientemente, algunos grupos han iniciado el desarrollo de técnicas de transdiferenciación de hepatocitos y monocitos a células beta por manipulación genética molecular⁷.

Hasta la fecha, las células obtenidas a partir de células embrionarias por manipulación genética o condiciones específicas de cultivo, no muestran un contenido significativo de insulina (1,6% del contenido fisiológico) o una regulación fisiológica de su secreción⁸. Además hay que tener en cuenta su potencial tumorigénico (múltiples vías de señalización activadas) además de plantear importantes problemas éticos. Por el contrario, las terapias con células stem adultas no implican restricciones éticas y reducen los problemas de reacción frente al injerto. Pero hay que tener en cuenta que los resultados en diabetes se han obtenido en modelos experimentales animales, no existiendo modelos *in vivo* que permitan analizar patrones de crecimiento y proliferación de células beta nuevamente generadas.

En conclusión, a pesar de las limitaciones que el tratamiento curativo de la diabetes tiene en estos momentos, el progresivo conocimiento de la respuesta inmune y su modulación, así como el potencial que la terapia celular sin duda posee, han motivado la atención de numerosos grupos de investigación de primer nivel en todo el mundo, lo que sienta las bases de un moderado optimismo para pacientes y especialistas.

BIBLIOGRAFÍA

1. GALE EA, BINGLEY PJ, EMMET CL, COLLIER T. European nicotinamide diabetes intervention trial group. *Lancet* 2004 363: 925-931.
2. LI L, YI Z, TISCH R, WANG B. Immunotherapy of type 1 diabetes. *Arch Immunol Ther Exp* 2008, 56: 227-236.
3. GIANNOUKAKIS N, PHILLIPS B, TRUCCO M. Toward a cure for type 1 diabetes mellitus: diabetes-suppressive dendritic cells and beyond. *Pediatric Diabetes* 2008; 9: 4-13.
4. GANDHI G, MURAD MH, FLYNN DN, ELAMIN M, ERWIN PJ, MONTORI VM et al. Immuno therapeutic agents in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Clin Endocrinol* 2008, 60: 244-252.
5. BRESSON D, TOGHER L, RODRIGO E, CHEN Y, BUESTONE JA, HERLOD KC et al. Anti-CD3 and nasal proinsulin combination therapy enhances remission from recent-onset autoimmune diabetes by inducing tregs. *J. Clin Invest* 2006; 116: 1371-1381.
6. LIPSHUTZ GS, WILKINSON AH. Pancreas-kidney and pancreas transplantation for the treatment of diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36: 1015-1038.
7. LIMBERT C, PATH G, JAKOB F, SEUFER J. Beta-cell replacement and regeneration: strategies of cell-based therapy for type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79: 389-991.
8. KABELITZ D, GEISSLER EK, SORIA B, SCHROEDER IS, FANDRICH F, CHATENOU D L. Toward cell-based therapy of diabetes. *Trends in Immunology* 2008; 29: 68-74.