

**Dr. Antonio Jesús Blanco Carrasco.**

Médico especialista en Endocrinología y Nutrición.

Hospital Clínic de Barcelona y BarnaClínic+.

X: @AJesusBlanco. IG: @jblancoendobcn. TikTok: @jblancoendobcn



Avances en la terapia celular para el tratamiento de la diabetes tipo 1

La investigación en diabetes avanza inexorablemente ayudándonos a mejorar la salud y la calidad de vida de las personas que viven con ella. Es habitual que estos avances tengan repercusión mediática por el alto impacto sanitario y social de la misma. En este sentido, si tuviéramos que elegir la noticia de 2024 que ge-

neró más repercusión en la comunidad de personas que viven con diabetes, quizás no habría discusión en señalar aquella que referenciaba la curación en China de una persona con diabetes tipo 1 mediante una terapia celular. Todas reseñas publicadas hacían referencia a un artículo aparecido en octubre en la prestigiosa revista Cell (1).

Pero antes de entrar en detalle en ese avance, me gustaría contextualizar. En primer lugar, y a diferencia de lo que hacen muchas noticias en medios generalistas, lo primero que debemos aclarar es que vamos a hablar de **terapias dirigidas a diabetes tipo 1**. Es decir, a aquellas formas de diabetes en las que el origen del proceso está en una mala relación entre el sistema de inmune (nuestras defensas) y las células productoras de insulina en el páncreas (las llamadas células beta). Existen otras formas de diabetes para las que se plantean tratamientos diferentes. La más habitual es la diabetes tipo 2 y para esta los abordajes son completamente diferentes.

¿QUÉ SIGNIFICA TRATAR LA DIABETES TIPO 1 MEDIANTE TERAPIA CELULAR?

Podríamos decir que **terapia celular** es toda aquella basada en la implantación de nuevas células en un organismo para buscar la cura de una enfermedad. En diabetes tipo 1 podríamos hacer dos grandes clasificaciones de terapias celulares. En primer lugar, las que usan células de reemplazo buscando sustituir la función de las células beta del paciente bloqueadas por la respuesta del sistema inmune. En segundo lugar, las basadas en introducir en el organismo del paciente células del sistema inmune diferentes a las originales para modificar la relación de este con las células beta de esa persona. Hoy nos centraremos en la terapia celular mediante la introducción de nuevas células beta y dejaremos la terapia celular del sistema inmune para otro artículo.

Podríamos decir que la terapia celular más "primitiva" sería la basada en el **trasplante de órganos**. ¿Se realizan actualmente trasplantes de órganos para el tratamiento de la diabetes tipo 1? ¿son curativos? Estos trasplantes son parte de las opciones terapéuticas en diabetes en la actualidad. El trasplante de órgano completo que podría curar una diabetes tipo 1 sería el de páncreas. Dado que no podemos trasplantar fracciones de páncreas de una persona viva, siempre se realizan en el contexto de donante cadáver. Hay que decir que el trasplante pancreático aislado es hoy en día excepcional, en parte porque su viabilidad a largo plazo no es del todo satisfactoria y por otra, por los avances vividos en los últimos años en terapias avanzadas con infusores de insulina. Estos

han hecho que las personas que habían sido anteriormente candidatas a recibirlos sean cada vez menos habituales en nuestra consulta. Si hace unos años podíamos plantearnos hacer un trasplante pancreático en una persona con diabetes tipo 1 que tuviese una afectación severa de la calidad de vida por hipoglucemias graves, actualmente, casi siempre encontramos una solución satisfactoria con sistemas de infusión en asa cerrada. ¿Entonces ya no se utilizan los trasplantes en diabetes tipo 1? Sí, los hacemos en un escenario muy concreto: personas con diabetes tipo 1 de larga evolución, pero aun relativamente jóvenes, en las que desgraciadamente y debido generalmente a un mal control de su diabetes, presentan daño renal grave y necesidad presente o futura de terapias de sustitución (lo que conocemos generalmente como diálisis). ¿Curamos la diabetes con un trasplante renal? Obviamente no, pero en estos casos planteamos hacer un **doble trasplante**, es decir, **trasplantamos sincrónica o asincrónicamente riñón y páncreas**. Lo hacemos de hecho de manera cotidiana, aunque por suerte los casos son cada vez menos habituales. Y lo más curioso es que el éxito a largo plazo del trasplante pancreático es mejor cuando se realiza juntamente con el riñón que al hacerlo aislado. La explicación de ello es que es más fácil de monitorizar el proceso de rechazo renal que el pancreático, pero como suelen darse a la vez, usar los procedimientos habituales que evitan el trasplante renal ayuda a alargar la duración del trasplante pancreático. Aquí aprovechamos para comentar algo importante: todas las terapias celulares que impliquen la introducción de células de otro organismo en una persona requieren tratamiento que bloqueen el sistema inmune. Esto explica, en parte, por qué no planteamos estos tratamientos a menos que la situación clínica sea suficientemente compleja. Debemos pensar siempre en la relación de pros y contras. Dicho esto, desconfiad siempre de las noticias que titulen "primer caso de curación de una persona con diabetes tipo 1". La curación de este proceso es hoy en día posible, aunque reservada a casos muy complejos mediante trasplantes. Podemos decir que la curación dura lo que se alarga la vida del órgano trasplantado. Este tiene dos grandes amenazas. Ya hemos hablado del rechazo que las defensas del receptor pueden generar sobre el órgano trasplantado, pero no olvidemos que en el caso de la diabetes tipo 1, el sistema inmu- »

EXISTEN
PROTOCOLOS
PARA CONVERTIR
FIBROBLASTOS
DE LA PIEL
U OTROS TIPOS
CELULARES
EN CÉLULAS MADRE
PLURIPOTENTES
INDUCIDAS QUE LUEGO
SON RECONVERTIDAS
EN CÉLULAS BETA
PANCREÁTICAS



» ne muestra una mala relación con las células beta y esta puede rebrotar tras un trasplante. Existen casos de recidiva del ataque inmune sobre el órgano trasplantado.

Otra terapia más “celular” y menos de “órgano” sería el trasplante de islotes pancreáticos. Resumiendo mucho, podemos decir que el objetivo es evitar la complejidad técnica que tiene trasplantar un órgano completo y su sistema de vasos sanguíneos en personas que habitualmente tienen afectación de estos por la larga evolución de la diabetes. Sin embargo, tiene las mismas implicaciones en cuanto a la necesidad de administrar tratamientos **inmunosupresores** y una difícil supervivencia del injerto a largo plazo. Como aspecto más negativo, tendríamos que suele necesitarse más de un páncreas para obtener islotes suficientes para un único receptor. Por todo, es un procedimiento sólo utilizado en escasos centros de referencia internacional.

Llegamos finalmente a lo que conoceríamos como una verdadera terapia celular con células beta para tratar la diabetes tipo 1. ¿De dónde podemos obtenerlas? Pues actualmente lo que planteamos es hacerlo modificando células madre (técnicamente conocidas como pluripotentes). Dados los conflictos éticos que genera el empleo de células madre embrionarias y los avances vividos en el campo del desarrollo de **células madre pluripotentes inducidas** (conocidas por sus siglas en inglés **iPSC**), son estas últimas las más frecuentemente empleadas. ¿Cómo se generan? Debemos agradecerle al **Profesor Yamanaka**, que recibió el premio Nóbel en 2012 por este motivo, la existencia de un protocolo muy efectivo para convertir en iPSC prácticamente cualquier célula madura del organismo. Las más frecuentemente utilizadas proceden de la piel o del tejido (subcutáneo) que tenemos bajo ésta.

Una vez obtenidas las iPSC, el siguiente paso es reconvertirlas en células beta. Este proceso también está bastante bien establecido. Sin ser perfecto, podemos decir que la funcionalidad de estas células debería ser suficiente para poder plantear el tratamiento de la diabetes tipo 1 en las personas que lo requieren. Entonces, ¿dónde está la dificultad? Pues comienza una vez que tenemos células beta “artificialmente” generadas en el laboratorio. Hemos dicho que estas proceden de iPSC que a su vez suelen estar generadas »

LA TERAPIA CON CÉLULAS BETA PRODUCIDAS A PARTIR DE CÉLULAS MADRE PLURIPOTENTES NECESITA AÚN SUPERAR UNA SERIE DE BARRERAS PARA PODER LLEGAR A PLANTEARSE COMO TRATAMIENTO EFECTIVO UNIVERSAL

» de otras células del organismo. Aquí se nos abren dos escenarios. Uno más práctico: tenemos una fuente universal de células de las que obtenemos células beta para todas aquellas personas que lo requieran. En este caso, nos ocurriría como el trasplante de órganos, es decir, necesitaremos aplicar tratamientos inmunosupresores para bloquear al sistema inmune y evitar así el rechazo. Por otra parte, podríamos hacer que estas células procedieran del propio paciente. Esto obviamente hace mucho más complejo y costoso el proceso ya que deberíamos empezar de cero cada caso. Como ventaja, estaríamos evitando el riesgo de rechazo, pero como en las espadas de doble filo, nos aparece entonces acrecentado el riesgo de recidiva del ataque inmune.

En resumen, el reto actual en este sentido está en cómo conseguir infundir unas células que tenemos en muchos laboratorios para poder obtener una nueva fuente de células productoras de insulina. Aquí hay dos grandes estrategias: generar barreras físicas, membranas, que actuaran a modo de escudo y permitieran la entrada y salida de sustancias, pero no el ataque inmune o, en segundo lugar, modificar las células para evitar ser reconocidas por el sistema inmune. Ambas estrategias, como siempre ocurre en investigación, abren sendos problemas e interrogantes añadidos. Encapsular las células genera el problema de que limitamos el lugar de implantación de estas y dificultamos en cualquier caso la irrigación

de las células y su supervivencia a largo plazo. Por su parte, modificar las células para hacerlas invisibles al sistema inmune evita el rechazo y la autoinmunidad, pero genera la duda de su seguridad a largo plazo. No olvidemos que nuestro sistema inmune también nos protege de células cancerosas que crecen sin control. Cualquier modificación que evite la interacción del sistema inmune con células empleadas en terapia celular debe evitar el riesgo de un crecimiento incontrolado de las mismas.

Volvamos al caso inicial. ¿Por qué se publicó en la revista Cell? Pues, aunque los medios no lo recogieron así, no fue ni mucho menos por suponer la primera cura de una persona con diabetes tipo 1. La verdadera trascendencia del estudio del grupo del Tianjin First Central Hospital eran dos novedades sólo recogidas en la letra pequeña del mismo. En primer lugar, que no emplearon el protocolo del Prof Yamanaka, sino un **cóctel químico** que mejora el control del proceso de generación de células madre. Por otra parte, las células no se colocaron en el hígado. En este caso se trasplantaron al músculo de la pared abdominal, lo que mejora la posibilidad de seguir su evolución con resonancia magnética y ecografía. ¿Estamos en cualquier caso más cerca de la cura? Indudablemente sí, pero pensemos que este caso publicado ya recibía tratamiento con inmunosupresores por otros trasplantes previos, y eso hace que no podemos extrapolar sus buenos resultados a un año a otros casos. **D**

CONCLUSIONES

La terapia celular, tanto en sus modalidades más “primitivas” como en las más avanzadas, son terapias con potencial curativo.

De momento se plantean sólo para una minoría de casos muy complejos ya que no están exentas de riesgo.

La terapia con células beta producidas a partir de células madre necesita aún superar una serie de barreras para poder llegar a plantearse como tratamiento efectivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wang S, Du Y, Zhang B, Meng G, Liu Z, Liew SY, et al. Transplantation of chemically induced pluripotent stem-cell-derived islets under abdominal anterior rectus sheath in a type 1 diabetes patient. Cell. 2024 Oct;187(22):6152-6164.e18.