

**Eduard Montanya**

Catedrático de Medicina, Universidad de Barcelona.
Jefe de Sección, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari Bellvitge
Coordinador del Programa de Investigación en Diabetes y Metabolismo, IDIBELL
Director Científico, CIBERDEM



Actualidad en terapia celular para la diabetes

Trasplante de islotes pancreáticos y trasplante de células derivadas de células madre

Las nuevas insulinas y en particular el desarrollo de las cada vez mejores bombas de insulina con sistemas automáticos de liberación de insulina han supuesto un avance muy importante en el tratamiento de la diabetes tipo 1, pero, aun así, obtener un adecuado control de la enfermedad sigue

siendo altamente demandante y difícil para una amplia mayoría de pacientes. Por su parte, el trasplante de células beta productoras de insulina puede permitir restaurar la normoglucemia, sin necesidad de tratamiento con insulina, proporcionando así una curación funcional de la diabetes.

Las opciones de que disponemos en la actualidad son el trasplante de páncreas como órgano entero y el trasplante de islotes como terapia celular, -ambos obtenidos a partir de donantes de órganos y aprobados para su uso en el tratamiento de la diabetes-, y el trasplante de células productoras de insulina obtenidas en el laboratorio, tratamiento que está actualmente en fase de investigación clínica en pacientes.

Debido a la escasez de donantes de órganos, a la complejidad de la intervención quirúrgica, a sus complicaciones y a la necesidad de instaurar un tratamiento inmunosupresor de forma permanente, son muy pocos los pacientes candidatos a recibir un trasplante de páncreas. Por lo que respecta a la terapia celular, el trasplante de islotes se lleva a cabo mediante una infusión en la vena porta de los islotes y es por lo tanto un procedimiento más simple que el trasplante de páncreas, exento de mortalidad, con menores complicaciones y que se puede realizar de forma repetida. Sin embargo, la obtención de los islotes a partir del páncreas de los donantes es un laborioso procedimiento que requiere de unas instalaciones especiales, la supervivencia media del trasplante es inferior a la del trasplante combinado de páncreas y riñón, y los pacientes requieren tratamiento inmunosupresor. Alternativamente al trasplante de islotes, la generación en el laboratorio de células productoras de insulina, fundamentalmente a partir de células madre, ha avanzado rápidamente y en la actualidad ofrece unas prometedoras perspectivas para poder incrementar el número de pacientes que puedan beneficiarse de un trasplante.

TRASPLANTE DE ISLOTES

El trasplante de islotes se lleva a cabo a partir del método que estableció el grupo de Edmonton, el conocido como protocolo de Edmonton y que ha sido adaptado, con modificaciones, por todos los centros que lleva a cabo trasplantes de islotes en el mundo. El grupo de Edmonton ha comunicado recientemente los resultados de su experiencia en los 255 pacientes trasplantados a lo largo de los 20 años transcurridos desde la pu-

blicación del protocolo en el año 2000 (1). En conjunto, un 79% de los pacientes alcanzaron la independencia de la insulina en algún momento tras el trasplante, y un 8% la mantenían a los 20 años del trasplante. En el 48% de los pacientes el injerto era funcionante a los 20 años del trasplante, con lo que mantenían HbA1c inferior a 6.5% o incluso a 6%, con unos bajos o muy bajos requerimientos de insulina.

Los primeros datos de seguimiento de los pacientes trasplantados siguiendo protocolo de Edmonton mostraron que a los 2 años del trasplante la insulino-dependencia se mantenía en un 30-40% de pacientes, porcentaje que descendía hasta tan solo el 10% a los 5 años. Los resultados obtenidos posteriormente, han mostrado una progresiva mejoría, de forma que en la actualidad la insulino-dependencia se puede mantener en alrededor del 50% de los pacientes a los 5 años, en alrededor del 80% el injerto sigue siendo funcionante a los 5 años del trasplante y el 70% mantiene niveles de péptido C detectables junto con valores de HbA1c normales, junto a la práctica ausencia de episodios de hipoglucemia grave y reducciones significativas (alrededor del 50%) de los requerimientos de insulina respecto a las dosis pretrasplante (2). El trasplante de islotes ha demostrado también efectos beneficiosos sobre las complicaciones de la diabetes, resultados esperables en base a la mejoría del control metabólico, y a los que se ha especulado que podría contribuir también el hipotético efecto beneficioso de la secreción de péptido C sobre las complicaciones de la diabetes.

Entre los estudios llevados a cabo en los últimos años, cabe destacar el ensayo clínico TRIMECO que ha comparado el trasplante de islotes con el tratamiento con insulina, hallando una superioridad de los resultados metabólicos a los seis meses en los pacientes trasplantados (3). Así mismo, ha sido importante el ensayo clínico multicéntrico patrocinado por el National Health Institute (NIH) de los Estados Unidos, que se llevó a cabo con la intención de estandarizar la metodología de preparación de islotes y el trasplante, a fin de obtener la aprobación por parte de la Food and Drug Administration

(FDA) de este tratamiento (4). En el ensayo se trasplantaron lotes estandarizados de islotes pancreáticos con los que se obtuvo la insulino-dependencia en el 50% de pacientes al año del trasplante (aunque este no era el objetivo del estudio), con una HbA1c inferior a 7,0% y la eliminación de las hipoglucemias graves en el 87,5% de los pacientes, así como una la mejoría de la calidad de vida. A principios del verano de este año 2023 la FDA ha aprobado el trasplante de islotes en pacientes adultos con diabetes tipo 1 que no son capaces de alcanzar niveles de HbA1c cercanos al objetivo deseado debido a episodios repetidos de hipoglucemia grave a pesar de haber recibido una educación diabetológica adecuada y un manejo intensivo de la diabetes (5). El producto aprobado, se comercializa con el nombre de *Lantidra*, en forma de una suspensión de islotes en bolsas que contienen un máximo de un millón de islotes equivalentes (IEQ) para su infusión por vía portal. Se recomienda una infusión inicial, pudiendo repetirse una segunda infusión en caso de no haberse conseguido la insulino-dependencia con la primera o de la pérdida de la insulino-dependencia (6). Se ha autorizado la administración de un máximo de tres infusiones de islotes. Los islotes de *Lantidra* no están encapsulados y por tanto el trasplante requiere el uso concomitante de tratamiento inmunosupresor. Esta aprobación supone la primera autorización de una terapia celular para el tratamiento de la diabetes tipo 1 por parte de la FDA. Con ello el trasplante de islotes ha dejado de tener la consideración de tratamiento experimental en los Estados Unidos lo que debería facilitar su mayor uso en el tratamiento de la diabetes tipo 1 en ese país. El trasplante de islotes se lleva a cabo en Australia, Canadá y diversos países europeos.

En la actualidad, la indicación fundamental del trasplante de islotes se limita a pacientes con diabetes tipo 1 que sufren hipoglucemias graves repetidas y una gran inestabilidad metabólica. El objetivo es, por tanto, conseguir la estabilidad metabólica del paciente y evitar las hipoglucemias graves, aspectos que se alcanzan y mantienen a largo plazo en la mayoría de los pacientes como hemos dicho anteriormente, y que ofrece un balance »

EN LA ACTUALIDAD LA INSULINOINDEPENDENCIA SE PUEDE MANTENER EN ALREDEDOR DEL 50% DE LOS PACIENTES A LOS 5 AÑOS, EN ALREDEDOR DEL 80% EL INJERTO SIGUE SIENDO FUNCIONANTE A LOS 5 AÑOS DEL TRASPLANTE Y EL 70% MANTIENE NIVELES DE PÉPTIDO C DETECTABLES JUNTO CON VALORES DE HBA1C NORMALES, JUNTO A LA PRÁCTICA AUSENCIA DE EPISODIOS DE HIPOGLUCEMIA GRAVE Y REDUCCIONES SIGNIFICATIVAS

» positivo frente al riesgo añadido que supone el uso de tratamiento inmunosupresor. También pueden ser candidatos a un trasplante de islotes los pacientes que ya están sometidos a tratamiento inmunosupresor por haber recibido el trasplante de otro órgano, fundamentalmente pacientes con nefropatía diabética y un trasplante de riñón. En estos pacientes, el trasplante de páncreas es de elección, pero si existen contraindicaciones para ello, un tratamiento técnicamente menos agresivo como el trasplante de islotes es la opción que hay que considerar. Al igual que ocurre con el trasplante de páncreas, la toxicidad del tratamiento inmunosupresor y la escasez de órganos para el trasplante limitan actualmente las indicaciones del trasplante de islotes, a una minoría poco significativa de la población con diabetes.

La gran desproporción entre el número de pacientes con diabetes que podrían ser candidatos para recibir un trasplante y el escaso número de islotes que se pueden obtener a partir de donantes de órganos hace necesario poder disponer de fuentes alternativas y abundantes de islotes o de células productoras de insulina para que el tratamiento se pueda administrar a un mayor número de pacientes. Una alternativa para ello sería el trasplante de islotes de otras especies, en particular el cerdo. Los obstáculos fundamentales para el trasplante de islotes de cerdo son el rechazo hiperagudo a estos islotes y el riesgo de infección por retrovirus endógenos porcinos (PERV). Para superar estos obstáculos, la estrategia más prometedora es la generación de cerdos que han sido modificados genéticamente para hacer que sus islotes sean menos inmunogénicos y para eliminar la presencia de retrovirus (6).

TRASPLANTE DE CÉLULAS DERIVADAS DE CÉLULAS MADRE

Las principales líneas de investigación que actualmente se contemplan para hacer frente a la falta de islotes son la generación de nuevas células productoras de insulina a partir de células madre embrionarias o fetales, de células pluripotenciales inducidas o de células madre adultas, así como la reprogramación de células adultas no-beta a células beta, o la expansión de los propios islotes o de las células beta en el laboratorio. Los resultados obtenidos muy recientemente con

células derivadas de células madre embrionarias han situado esta estrategia en cabeza de todas las demás hasta el punto de que en la actualidad hay en marcha diversos estudios en pacientes, y en ella nos centraremos en esta actualización.

A finales del año 2014 se inició el primer ensayo clínico con células derivadas de células madre, que tenía como objetivo investigar la seguridad y la eficacia del **dispositivo VC-01™ o Encaptra**, generado por la compañía ViaCyte. En esencia, Encaptra era una cápsula con una membrana semipermeable, rellena de las células progenitoras generadas a partir de células madre embrionarias que se implantó bajo la piel de la espalda de los receptores del trasplante (*las células progenitoras tienen la capacidad para dar lugar a distintos tipos de células y que aún no han alcanzado el grado de maduración suficiente como para producir insulina*). El ensayo investigó la respuesta al trasplante de los dos componentes del dispositivo, la cápsula y las células trasplantadas. El objetivo de la capsula era proteger las células trasplantadas del rechazo, con lo que se evitaba dar tratamiento inmunosupresor, y también evitar la salida de las células trasplantadas cuyo comportamiento tras el trasplante aún no se conoce con seguridad. Así mismo, debía permitir la entrada de nutrientes necesarios para la supervivencia de las células y la salida de la insulina en caso que las células llegasen a producirla. Por su parte las células progenitoras trasplantadas debían diferenciarse para dar lugar a células productoras de insulina. Se demostró que el dispositivo era seguro, bien tolerado y protegía a las células trasplantadas del ataque por parte del sistema inmunológico del receptor, y se comprobó que algunas de las células progenitoras lograban tras el trasplante diferenciarse a distintos tipos de células, entre ellas a células productoras de insulina. Sin embargo, la supervivencia de las células trasplantadas fue pobre debido a una reacción a cuerpo extraño del receptor del trasplante que dejó la capsula recubierta y aislada impidiendo así la llegada de nutrientes. No se detectó tampoco la presencia de función de las células trasplantadas en ninguno de los 19 pacientes que se participaron en el ensayo.

En 2017 se inició un nuevo ensayo, con un dispositivo de encapsulación modificado que incorporaba la presencia de fenestraciones o “ventanas” en la membrana para »

A FINALES DEL AÑO 2014 SE INICIÓ EL PRIMER ENSAYO CLÍNICO CON CÉLULAS DERIVADAS DE CÉLULAS MADRE, QUE TENÍA COMO OBJETIVO INVESTIGAR LA SEGURIDAD Y LA EFICACIA DEL DISPOSITIVO VC-01TM O ENCAPTRA

» permitir la entrada de vasos sanguíneos a su interior y asegurar así la llegada de nutrientes a las células trasplantadas. Esta aproximación obligó sin embargo a la administración de tratamiento inmunosupresor ya que permitía también que las células del sistema inmunológico del receptor del trasplante pudiesen también llegar al interior de la cápsula y rechazar y destruir las células trasplantadas. Los resultados de este ensayo han mostrado la implantación y presencia de insulina en el 63% de los dispositivos extraídos entre los 3 y los 12 meses después del trasplante, la detección de péptido C circulante (indicativo de la producción de insulina) en 6 de los 17 pacientes trasplantados, así como la capacidad para secretar insulina en respuesta al aumento de la glucosa (7). Sin embargo, en condiciones basales los niveles de péptido C en sangre eran unas 100 veces inferiores a los normales, y cuando se estimulaba la secreción de insulina, esta era unas 10 veces inferiores a los necesarios para mantener la insulino-dependencia. La mayoría de las células progenitoras parecen diferenciarse hacia células alfa productoras de glucagón y en menor medida a células productoras de insulina. Por lo que respecta a la cápsula, las fenestraciones permitieron la vascularización de las células trasplantadas, pero también la entrada de

diversos tipos de células del receptor y que pasaron a ser la población mayoritaria dentro de cápsula pudiendo comprometer la supervivencia de las células trasplantadas. El tratamiento inmunosupresor administrado dio lugar a los conocidos y relevantes efectos secundarios adversos. Aún con estas limitaciones, el avance aportado por este ensayo es muy significativo.

Los resultados más sobresalientes, e inesperados en el momento de hacerse públicos, han sido los obtenidos con un segundo producto celular denominado VX-880 elaborado por la empresa biotecnológica Vertex. A diferencia de las células progenitoras usadas en los ensayos con Encaptra, el producto VX-880 contiene ya islotes pancreáticos diferenciados que han sido obtenidos también a partir de células madre pluripotentes. VX-880 fue aprobado en 2021 y se halla actualmente en estudio en un ensayo clínico de fase 1/2 en pacientes con diabetes tipo 1 con alteración en la percepción de la hipoglucemia e hipoglucemias graves. El trasplante se lleva a cabo, como el de islotes, por infusión en la vena porta, las células no están encapsuladas y los pacientes deben recibir tratamiento inmunosupresor. En el congreso de la American Diabetes Association (ADA) de 2022 se presentaron los resultados de

los dos primeros pacientes, el primero de los cuales había podido suspender el tratamiento con insulina y mantenía una HbA1c de 5,2% a los 9 meses del trasplante. En el congreso de la ADA de este año, Vertex ha presentado ya el resultado de seis participantes en el ensayo (8). A pesar de haber sido trasplantados con una dosis de células que a priori se consideraba insuficiente, los dos pacientes con un seguimiento superior a los 12 meses habían podido suspender el tratamiento con insulina y mantenían una HbA1c de 5.3% tras 21 meses del trasplante (comparada con 8.6% antes del trasplante) y de 6.0% tras 12 meses (7.6% antes del trasplante). Tres pacientes más, que ya se trasplantaron con una dosis completa de células y que tenían un seguimiento de al menos 90 días también mostraban producción de insulina, reducción de la HbA1c, mejoría del tiempo en rango, y reducción de la dosis diaria de insulina. A la espera de los resultados que se obtengan en los siguientes pacientes incluidos en los ensayos actualmente en marcha, de una valoración del comportamiento de las células trasplantadas a más largo plazo y de los aspectos de seguridad, el salto cualitativo que supone estos resultados es de una enorme magnitud y abren una nueva etapa en el uso de la terapia celular para el tratamiento de la diabetes tipo 1. **D**

REFERENCIAS

1. Marfil-Garza BA, Imes S, Verhoeff K, et al. Pancreatic islet transplantation in type 1 diabetes. A 20 year experience from a single-center cohort in Canada. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10:519-532.
2. Rickels MR, Eggerman TL, Bayman L, et al. Long term outcomes with islet-alone and islet-after-kidney transplantation for type 1 diabetes in the clinical islet transplantation consortium: the CIT-o8 study. *Diabetes Care* 2022;45:2967-2975.
3. Labanche S, Vantghem Mc, Kessler L et al. Islet transplantation versus insulin therapy in patients with type 1 diabetes with severe hypoglycemia or poorly controlled glycemia after kidney transplantation. (TRIMECO): a multicenter, randomized controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;7:527-537
4. Hering B, Clarke WR, Bridges ND et al. Phase 3 trial of transplantation of human islets in type 1 diabetes complicated by severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2016;39:1230-40
5. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/lantidra>
6. Naqvi RA, Naqvi AR, Singh A, et al. The future treatment for type 1 diabetes. Pig islet- or stem cell-derived beta cells? *Front Endocrinol* 13:1001041. doi: 10.3389/fendo.2022.1001041.
7. Russ HA, Shilleh Ali H, Sussel L. From de dish to humans. A stem cell recipe for success. *Cell Metabolism* 2022;34:193-196
8. Reichman TW, Ricordi C, Naji A, et al. Glucose-Dependent Insulin Production and Insulin-Independence in Type 1 Diabetes From Stem Cell-Derived, Fully Differentiated Islet Cells—Updated Data from the VX-880 Clinical Trial. *Diabetes* 2023;72(Suppl1):836-P.