



Daniel Guzmán-Llorens⁽¹⁾, Reinaldo Sousa dos Santos^(1, 2, 3, 4) y Laura Marroqui^(1, 2, 4)

⁽¹⁾ Instituto de Investigación, Desarrollo e Innovación en Biotecnología Sanitaria de Elche (IDIBE), Universidad Miguel Hernández de Elche.

⁽²⁾ CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM).

⁽³⁾ Unidad de Investigación, Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana (Fisabio), Hospital General Universitario de Elche.

⁽⁴⁾ Miembro del Grupo de Trabajo de Experimentación Básica en Diabetes de la SED.



Bloqueo de los interferones:

¿podría ser una buena estrategia para la prevención de la diabetes tipo 1?

La diabetes tipo 1 (DT1) es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por la destrucción progresiva de las células β productoras de insulina debido al ataque del propio sistema inmunológico. A día de hoy no hay ningún tratamiento capaz de restaurar de forma definitiva la producción endógena de insulina en las personas con DT1. Por esta razón, desde hace más de un siglo el único tratamiento disponible tras el debut de la enfer-

medad ha sido la administración exógena de insulina. Esta limitación ha impulsado el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas a prevenir la aparición de la enfermedad o a retrasar su progresión en las fases previas al debut. Lograr este objetivo tendría un impacto positivo tanto en la calidad de vida de los pacientes como en la sostenibilidad de los sistemas sanitarios, dado el elevado coste del tratamiento y de las complicaciones asociadas a la DT1.

PAPEL DE LOS INTERFERONES EN LA DT1

Antes de hablar sobre la posible prevención de la DT1, cabe discutir sobre las fases de la misma. Existe un consenso el cual divide la DT1 en 3 etapas: la **etapa 1**, en la cual los pacientes presentan los primeros indicios de autoinmunidad, acompañados de la presencia de autoanticuerpos contra proteínas características de las células β , pero sin signos de alteración metabólica; la **etapa 2**, en la que se suman irregularidades en la capacidad de regular sus niveles de glucosa, conocido como disglucemia; y la **etapa 3**, en la que los pacientes presentan la sintomatología clásica y se inicia tras el "debut" de la enfermedad.

La DT1 es una enfermedad multifactorial, resultado de la interacción entre el trasfondo genético del individuo y factores ambientales. Además, hay cada vez más evidencias de que la célula β no es una diana pasiva del sistema inmune, sino que juega un papel activo en su propia destrucción. Entre las varias hipótesis que intentan explicar el inicio de la enfermedad, la que actualmente cuenta con más evidencias sugiere que una infección viral en etapas tempranas de la vida podría dar lugar a una infección leve pero persistente. Esta infección iniciaría la etapa 1, al desencadenar una respu-

ta inmune dirigida contra las células β . En las fases iniciales de la enfermedad se observa un aumento de mediadores inflamatorios, especialmente **interferones** (IFNs) de tipo I (como IFN α e IFN β) y quimiocinas producidas por las propias células del islote. Como consecuencia de este ambiente inflamatorio, las células β aumentan la expresión de proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I, lo que las hace más fácilmente reconocibles por linfocitos T autorreactivos. El ataque inmunitario resultante favorece la liberación de nuevos antígenos y la activación de otras células del sistema inmune, como linfocitos B y linfocitos T CD4+. Este proceso da lugar a un entorno inflamatorio persistente en el islote pancreático conocido como **insulinitis**. Durante esta fase se produce una transición en la señalización inmunitaria, pasando a un predominio progresivo de IFNs de tipo II (IFN γ) y de otras citoquinas proinflamatorias, como la interleucina 1 β y el factor de necrosis tumoral α (producidos por las células del sistema inmunitario), propios de la etapa 2. Finalmente, tras varios años, este proceso culmina en la tercera y última etapa, caracterizada por la destrucción de una cantidad significativa de células β y la aparición de los síntomas clínicos de la enfermedad (1, 2).

Desde el punto de vista fisiológico, los IFNs forman parte de los mecanismos de

defensa del organismo frente a agentes potencialmente perjudiciales, tanto de origen exógeno (p. ej., virus) como endógeno (p. ej., células tumorales). La señalización mediada por los IFNs se inicia tras su unión a receptores específicos: el **receptor de IFN de tipo I (IFNAR)** y el **receptor de IFN de tipo II (IFNGR)**. Como ambos receptores carecen de actividad quinasa propia, su activación depende de la asociación con quinasas citosólicas de la familia **Janus quinasa (JAK)**. Concretamente, el IFNAR se asocia principalmente con las proteínas JAK1 y tirosina quinasa 2 (TYK2), mientras que el IFNGR lo hace con JAK1 y JAK2. La activación de estas proteínas conduce a la fosforilación de proteínas de la familia **STAT** (del inglés *Signal Transducer and Activator of Transcription*), que actúan como factores de transcripción e inducen la expresión de los denominados genes estimulados por IFNs, responsables de gran parte de los efectos proinflamatorios asociados a esta vía de señalización (**Figura 1**).

En el contexto de la DT1, una activación persistente de la vía de IFNs en las células β se asocia con procesos que favorecen la presentación antigénica, la atracción de células inmunitarias al islote pancreático y la vulnerabilidad de la célula β frente a la apoptosis, contribuyendo al establecimiento y progresión del proceso autoinmune. Dado que la señalización por IFNs >>

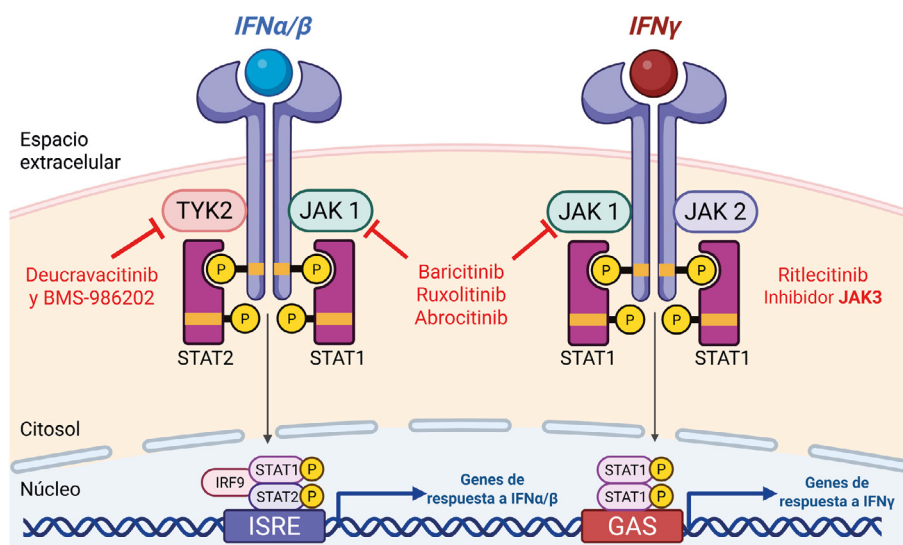


FIGURA 1. Vías de señalización de los interferones tipo I y tipo II y puntos de bloqueo farmacológico en la ruta JAK-STAT. Esquema de la activación intracelular inducida por los interferones tipo I (IFN α/β) y el interferón tipo II (IFN γ). La unión de IFNs a su receptor activa proteínas de la familia JAK, con fosforilación de proteínas STAT que regulan la transcripción génica a través de elementos de respuesta a interferones. Se indican los principales inhibidores de JAK implicados en estas vías, algunos de ellos ya aprobados para enfermedades autoinmunes. La figura ilustra los posibles puntos de intervención terapéutica en el bloqueo de la respuesta a interferones, relevantes para su potencial aplicación en la prevención de la DT1.

LA SEÑALIZACIÓN POR INTERFERONES CONTRIBUYE A LA INDUCCIÓN Y MANTENIMIENTO DE UN ENTORNO PROINFLAMATORIO EN EL ISLOTE PANCREÁTICO, LO QUE LA CONVIERTE EN UNA POSIBLE DIANA TERAPÉUTICA EN LA DIABETES TIPO 1

» participa en etapas clave de la patogénesis de la DT1, esta vía ha sido propuesta como potencial diana terapéutica para el desarrollo de nuevas estrategias destinadas a modificar el curso de la enfermedad.

INHIBIDORES DE JAKS

Uno de los enfoques para el desarrollo de terapias preventivas en la DT1 consiste en la modulación de vías de señalización implicadas en el ataque autoinmune. Como se ha discutido anteriormente, la señalización mediada por IFNs desempeña un papel clave en la inducción y mantenimiento de un entorno proinflamatorio en el islote pancreático. En este contexto, interferir con la producción o la señalización de los IFNs emerge como una estrategia potencial para atenuar los efectos patológicos de estas citoquinas, limitar la activación inmunitaria dirigida contra la célula β y, en última instancia, prevenir la evolución de la enfermedad.

Entre las estrategias propuestas para regular las vías de señalización de los IFNs se incluyen, entre otras, el uso de anticuerpos dirigidos contra el IFN α o su receptor, IFNAR. No obstante, en este artículo nos centraremos exclusivamente en los **inhibidores de JAK**. Estos fármacos son pequeñas moléculas de naturaleza no biológica que actúan directamente sobre las proteínas JAK, interfiriendo con la transducción de señales mediada por la vía JAK-STAT. La mayoría de los inhibidores de JAK actualmente disponibles, como **ruxolitinib** (Jakafi u Opzelura), **baricitinib** (Olmiant) y **tofacitinib** (XELJANZ) actúan uniéndose al dominio catalítico de estas proteínas, responsable de su actividad quinasa y de la activación de la vía de señalización JAK-STAT. Más recientemente, se han desarrollado compuestos dirigidos al dominio pseudoquinasa, un regulador alostérico de la actividad catalítica de JAK, con el objetivo de lograr una modulación más selectiva de la señalización, como es el caso de **deucravacitinib** (SOTYKTU).

Estos fármacos ya se utilizan en diversas enfermedades autoinmunes, como la psoriasis, el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide, en las que intervienen múltiples citoquinas dependientes de la vía JAK-STAT. Dado este antecedente clínico, y considerando que los inhibidores de JAK bloquean la señalización inducida por IFNs y otras citoquinas proinflamatorias, se ha propuesto su

posible utilidad como estrategia terapéutica en la DT1.

EVIDENCIAS PRECLÍNICAS EN DT1

En los primeros estudios *in vitro* se evaluaron varios inhibidores de amplio espectro, como ruxolitinib y baricitinib, en células β pancreáticas. Estos compuestos, caracterizados por su capacidad para inhibir múltiples miembros de la familia JAK, disminuyeron significativamente la expresión de genes asociados a la señalización de IFN α , como la quimiocina CXCL10 y genes del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I. Además, estos inhibidores confirieron protección frente a la apoptosis inducida por citoquinas proinflamatorias, lo que apunta a un efecto directo sobre la supervivencia de las células β (3).

Los datos obtenidos *in vitro* con inhibidores de JAK de amplio espectro se vieron respaldados por estudios en modelos animales de DT1. Entre los fármacos ya mencionados, ruxolitinib demostró la capacidad de prevenir la aparición de la enfermedad en ratas, lo que reforzó la idea de que la inhibición de la vía JAK-STAT puede modificar el curso de la patología (4). De manera similar, otros inhibidores de JAK con distintos perfiles de especificidad, como tofacitinib, mostraron propiedades protectoras en modelos murinos de DT1, incluyendo el retraso del debut de la enfermedad y la modulación de la respuesta inmunitaria (3).

Últimamente, el foco de investigación se ha desplazado progresivamente hacia el desarrollo de inhibidores más selectivos, dirigidos a proteínas concretas de la familia JAK. Un ejemplo destacado es el deucravacitinib, un inhibidor específico de TYK2 indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave. En estudios *in vitro* en células β , este inhibidor mostró una elevada eficacia, suprimiendo la expresión de genes inducidos por IFNs y proporcionando una protección casi completa frente a los efectos deletéreos de citoquinas proinflamatorias (5). Cabe destacar que estos efectos se observaron a concentraciones inferiores a las requeridas para inhibidores de amplio espectro, como ruxolitinib o baricitinib, lo que sugiere una ventana terapéutica potencialmente más favorable.

La relevancia de estos hallazgos se ha visto reforzada por estudios *in vivo*. En diversos »

LOS INHIBIDORES DE JAK SE UTILIZAN EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES Y LA INVESTIGACIÓN ACTUAL SE CENTRA EN EL DESARROLLO DE INHIBIDORES MÁS SELECTIVOS



» modelos murinos, el tratamiento con deucravacitinib se asoció tanto a una reducción de los marcadores clásicos de DT1 en las células β como a una atenuación del perfil proinflamatorio de las células del sistema inmunitario, culminando en la prevención del desarrollo de la enfermedad. Asimismo, el tratamiento con BMS-986202, una molécula similar al deucravacitinib, mostró efectos protectores adicionales, incluyendo la reducción de la inflamación sistémica y tisular, la prevención de la muerte de las células β y el retraso en la aparición de la DT1 (3,6).

EVIDENCIAS CLÍNICAS EN DT1

Las evidencias en humanos son todavía limitadas, pero comienzan a emerger a partir de observaciones clínicas puntuales y de los primeros ensayos clínicos diseñados específicamente para evaluar el impacto del bloqueo de la vía JAK-STAT en la DT1. Entre estas observaciones destaca el caso clínico de un joven de 17 años con DT1 que presentaba una mutación con ganancia de función en uno de los componentes de la cascada de señalización del IFN α , lo que conllevaba una activación exacerbada de »

LOS PRIMEROS DATOS CLÍNICOS SOBRE EL BLOQUEO DE LA VÍA JAK-STAT EN LA DIABETES TIPO 1 SON PROMETEDORES, PERO SE NECESITAN MÁS RESULTADOS ANTES DE SU APLICACIÓN CLÍNICA GENERALIZADA



» esta vía. El tratamiento con ruxolitinib permitió reducir progresivamente la inflamación, lo que se tradujo en una disminución de la necesidad de insulina exógena hasta su completa retirada (7). No obstante, se trata de una situación excepcional, ligada a una alteración genética concreta.

En cuanto a los **ensayos clínicos**, los programas BANDIT (*Baricitinib in New-onset Type 1 Diabetes*, NCT04774224) y JAKPOT T1D (*JAK Inhibitors Newly Diagnosed Study*, NCT05743244) representan actualmente las principales líneas de investigación en este ámbito.

El estudio **BANDIT** constituye una de las primeras aproximaciones sistemáticas al uso de inhibidores de JAK en pacientes con DT1. Se trata de un ensayo clínico de fase 2, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que evaluó la administración oral diaria de baricitinib durante 48 semanas en pacientes con DT1 diagnosticada en los 100 días previos. Participaron sujetos de entre 10 y 30 años, con al menos un autoanticuerpo asociado a DT1 y péptido C detectable en la prueba de tolerancia a las comidas mixtas (PTCM). El objetivo principal fue la preservación de la función de las células β , cuantificada como preservación de péptido C a las 48 semanas. Como parámetros »

» secundarios, se evaluaron los niveles de HbA1c, dosis de insulina, perfil glucémico mediante monitorización continua y eventos adversos. Los resultados mostraron que el tratamiento con baricitinib se asoció a un mejor control glucémico. Los participantes tratados con baricitinib mantuvieron niveles medios más altos de péptido C estimulados y requerían menos insulina exógena que el grupo placebo (8).

A partir de estos resultados, se han diseñado dos nuevas aproximaciones bajo el nombre de BARICADE (9):

BARICADE-DELAY (fase 3; NCT07222137) investigará si la administración diaria de baricitinib en individuos en estadios preclínicos (etapa 2 de DT1) puede prevenir o retrasar la aparición de la enfermedad clínica (etapa 3) a lo largo de 5 años de seguimiento.

BARICADE-PRESERVE (fase 3; NCT07222332) evaluará si el mismo tratamiento en pacientes recién diagnosticados puede conservar la función residual de las células β , medida mediante la secreción de péptido C, durante aproximadamente un año.

Ambos ensayos son aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, y están diseñados para confirmar y ampliar los efectos observados en BANDIT en términos de preservación de secreción de insulina y control metabólico.

El **JAKPOT T1D**, promovido por el grupo TrialNet, es un ensayo clínico de fase 2, aleatorizado y doble ciego con placebo, en el que se estudiará el uso de abrocitinib y ritilecitinib para preservar la producción de insulina en pacientes con DT1 (diagnóstico en los últimos tres meses). En este estudio, 78 participantes de entre 12 y 35 años, asignados en 3 grupos, 26 abrocitinib, 26 ritilecitinib y 26 placebo, recibirán una tableta diaria de uno de los fármacos durante un año, seguida de otro año de seguimiento para evaluar la función residual de las células β mediante pruebas estandarizadas, incluido la PTCM y otras medidas metabólicas. El objetivo principal es determinar si alguno de estos compuestos atenua el daño a las células β y si esta preservación se traduce en mejor control glucémico y menor necesidad de insulina (10). **D**

CONCLUSIÓN

Los datos revisados sugieren que el bloqueo de IFNs a través de inhibidores de JAK podría constituir una estrategia prometedora para la prevención y el tratamiento temprano de la DT1. Tanto los modelos preclínicos como los primeros ensayos clínicos en humanos indican un efecto protector sobre las células β y una posible preservación de la secreción de insulina en fases cercanas al debut de la enfermedad. No obstante, la eficacia a largo plazo, la seguridad y la manera óptima de integrar estos tratamientos, ya sea de forma individual, en combinación con otros inmunomoduladores o con terapias celulares, siguen siendo cuestiones pendientes que deberán resolverse en estudios futuros. Por tanto, aunque los resultados preliminares son alentadores, será necesario esperar los resultados de los ensayos clínicos en curso antes de considerar la aplicación clínica generalizada de esta estrategia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marroqui L, Perez-Serna AA, Babiloni-Chust I, Dos Santos RS. Type I interferons as key players in pancreatic β -cell dysfunction in type 1 diabetes. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2021;359:1-80.
2. Van Belle TL, Coppieters KT, Von Herrath MG. Type 1 Diabetes: Etiology, Immunology, and Therapeutic Strategies. *Physiological Reviews*. 2011;91(1):79-118.
3. Su B, Luan ZL, Liu H, Tuomilehto J, Ji X. Janus kinase and signal transducer and activator of transcription inhibitors in type 1 diabetes and immune checkpoint-related diabetes: current status and future perspectives. *Front Immunol*. 2025;16:1571247.
4. Arowosegbe A, Guo Z, Vanderleeden E, Derr AG, Wang JP. Janus kinase inhibition prevents autoimmune diabetes in LEW.1WR1 rats. *Journal of Autoimmunity*. 1 de febrero de 2025;151:103358.
5. Dos Santos RS, Guzman-Llorens D, Perez-Serna AA, Nadal A, Marroqui L. Deucravacitinib, a tyrosine kinase 2 pseudokinase inhibitor, protects human EndoC- β H1 β -cells against proinflammatory insults. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1263926.
6. Syed F, Ballew O, Lee CC, Rana J, Krishnan P, Castela A, et al. Pharmacological inhibition of tyrosine protein-kinase 2 reduces islet inflammation and delays type 1 diabetes onset in mice. *eBioMedicine*. 2025;117:105734.
7. Chaimowitz NS, Ebenezer SJ, Hanson IC, Anderson M, Forbes LR. STAT1 Gain of Function, Type 1 Diabetes, and Reversal with JAK Inhibition. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(15):1494-6.
8. Waibel M, Wentworth JM, So M, Couper JJ, Cameron FJ, MacIsaac RJ, et al. Baricitinib and β -Cell Function in Patients with New-Onset Type 1 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(23):2140-50.
9. Vogt S. Two new trials investigating baricitinib to delay T1D [Internet]. Breakthrough T1D. 2025 [citado 1 de febrero de 2026]. Disponible en: <https://www.breakthrought1d.org/news-and-updates/two-new-trials-baricitinib-to-delay-t1d/>
10. JAK Inhibitors Newly Diagnosed Study (JAKPOT T1D) | Type 1 Diabetes TrialNet [Internet]. [citado 1 de febrero de 2026]. Disponible en: <https://www.trialnet.org/our-research/newly-diagnosed-t1d/jakpot-t1d>