



Rosa Gasà Arnaldich, PhD

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona
 Centro de Investigación Biomédica en Red Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM)
 Grupo de trabajo de Experimentación básica en diabetes de la SED

Células beta invisibles al sistema inmune

¿una opción en la terapia celular para la diabetes?

Películas y cómics de superhéroes nos han enseñado desde pequeños el poder de hacerse invisible. Un artículo publicado este año muestra por primera vez como este sueño podría convertirse en realidad para los islotes pancreáticos antes de ser trasplantados¹. Se trata de un descubrimiento de gran interés clínico dado que en la actualidad es necesario tomar fármacos inmunosupresores de por vida para debilitar el sistema inmune y proteger el implante de islotes de la reacción de rechazo, que es la reacción normal del cuerpo frente a un objeto extraño. Estos tratamientos no son inocuos, sino que tienen efectos secundarios graves, como es la mayor probabilidad de contraer infecciones o la de desarrollar tumores. Los fármacos inmunosupresores son además particularmente tóxicos para las células beta e impactan negativamente en el funcionamiento y supervivencia de los islotes trasplantados.



Hasta el momento la **encapsulación de islotes** ha sido uno de los abordajes más estudiados para evitar la inmunosupresión. A priori, el uso de biomateriales semipermeables o de dispositivos de membrana que permiten el intercambio de nutrientes, oxígeno e insulina, pero no de células inmunitarias, es una buena solución. Sin embargo, la traslación de los resultados preclínicos realizados en modelos animales a humanos no está siendo sencilla y obstáculos como la reacción a cuerpo extraño, la fibrosis o la vascularización deficiente restringen la viabilidad y función del injerto encapsulado a largo plazo^{2,3}.

Una alternativa a la construcción de una barrera física de protección es que el sistema inmune no pueda ver a los islotes trasplantados. Aquí el reto estaría en cómo conseguir la invisibilidad de los islotes. La estrategia planteada por los investigadores de *Sana Biotechnology* y colaboradores de la Universidad de California en San Francisco se basa en la ingeniería genética, es decir, en la manipulación de genes específicos, para evitar que el islote sea reconocido por el sistema inmune, por lo que a esta metodología la denominan **ingeniería hipoinmune**. Por un lado, mediante la técnica de edición genética

Crispr, han eliminado los genes *B2M* y *CIITA* con el fin de suprimir el sistema del antígeno leucocitario humano (HLA) que es uno de los principales responsables de la reacción de rechazo. Por otro lado, han aumentado la expresión del gen *CD47*, el cual produce una proteína que actúa a modo de señal Stop (también conocida como señal "no me comas") para los macrófagos, un tipo de glóbulos blancos involucrados en la defensa inmunitaria y en el inicio de la respuesta inflamatoria. La manipulación de estos tres genes da lugar a **islotes hipoinmunes** que, una vez trasplantados en ratones diabéticos, >>

» sobreviven durante al menos treinta días y son capaces de revertir la diabetes sin necesidad de inmunosupresión, lo que demuestra que no son identificados por el sistema inmune del ratón.

La conversión de células madre pluripotentes en islotes parecidos a los del páncreas (los llamaremos **pseudoislotes** para distinguirlos de los islotes procedentes de donante) ha supuesto un gran avance en el campo de la medicina regenerativa para la diabetes, ya que permitirá el acceso a este tipo de terapias a un mayor número de pacientes que el trasplante de islotes, el cual está muy limitado por la disponibilidad de donantes. Más aún, la posibilidad de crear células madre pluripotentes inducidas (o iPS) a partir de células del cuerpo adultas abre las puertas a producir pseudoislotes compatibles con el autotrasplante sin riesgo de rechazo al provenir del propio individuo. El año 2020 investigadores del *Salk Institute* de La Jolla ya demostraron que las iPS humanas pueden ser modificadas genéticamente para convertirse en pseudoislotes capaces de evitar la respuesta inmune⁴. En este caso, se centraron en la proteína PD-L1 que actúa como freno de la respuesta inmunológica del cuerpo. El equipo demostró que los pseudoislotes programados para expresar PD-L1 eran capaces de regular los niveles de glucosa en sangre en ratones inmunocompetentes durante más de cincuenta días, mientras que los pseudoislotes no modificados dejaban de funcionar poco a poco reflejando la pérdida sostenida del injerto.

Una consideración importante en el trasplante de islotes para la diabetes tipo 1 es que el injerto debe quedar protegido no solo frente a la reacción de rechazo, sino

que también frente al proceso autoinmune que destruye las células beta y define esta afección. Este segundo aspecto concierne por igual a los islotes de donante y a los pseudoislotes creados a partir de células iPS. Con el objetivo de comprobar la eficacia de su estrategia frente a la autoinmunidad, los investigadores de Sana Biotechnology han creado células iPS de pacientes con diabetes tipo 1, las han modificado genéticamente de la misma manera que hacen con los islotes de donante y las han convertido en pseudoislotes hipoinmunes. Cuando estos pseudoislotes se trasplantan en ratones humanizados con el sistema inmune de los mismos pacientes para simular la diabetes tipo 1 humana sobreviven y son capaces de revertir la diabetes sin tratamiento inmunosupresor, lo que valida que las modificaciones genéticas aplicadas también protegen de la autoinmunidad.

¿QUÉ HARÍAMOS AL SABER QUE PODRÍAMOS OBRAR SIN TEMOR A SER DESCUBIERTOS?

Ser invisible resulta ventajoso para la supervivencia de las células trasplantadas, pero puede tener efectos indeseados cuando las células se descontrolan. Los investigadores han tenido en cuenta este riesgo potencial en el diseño de su estrategia genética haciendo de la sobreexpresión de CD47 un arma de doble filo. Si bien la presencia de niveles elevados de CD47 en la superficie de las células trasplantadas las protege del ataque inmune, esta misma proteína las hace fácilmente identificables cuando se administra un anticuerpo específico para CD47, lo que conduce a su muerte mediada por célu-

las del sistema inmunitario. Por tanto, el sistema está dotado de un mecanismo de seguridad que permite la eliminación de las células trasplantadas si se considera oportuno.

Estos hallazgos recientes emplazan a seguir explorando la posibilidad de crear islotes capaces de evadir el sistema inmune. Habrá que esperar a los ensayos clínicos para estimar la eficacia de este tipo de islote en el control glicémico y su supervivencia a largo plazo en humanos. Entretanto, el equipo de Sana Biotechnology acaba de publicar un segundo estudio que muestra la supervivencia de islotes hipoinmunes trasplantados en primates del género Rhesus durante más de cuarenta semanas sin ningún rastro de respuesta inmunológica y sin tratamiento inmunosupresor, en comparación con los islotes no modificados que son rechazados en menos de una semana⁵. Son sin duda resultados muy prometedores y dan esperanza en el éxito de esta estrategia.

El trasplante de islotes es un método efectivo para mejorar el control glicémico, disminuir o eliminar la necesidad de insulina exógena, reducir las hipoglucemias severas y reconocer mejor los síntomas de un episodio de hipoglucemia. Los problemas principales de esta opción terapéutica incluyen la baja supervivencia del injerto (mediana 5,9 años⁶), la superación de los problemas inmunológicos y la desproporción existente entre posibles receptores y número de donantes. La investigación actual a nivel mundial avanza con paso firme y sin descanso en todos estos frentes y todo apunta a que los islotes invisibles podrían ser unos de los protagonistas de esta historia. **D**

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Hu X, Gattis C, Olroyd AG, Frier AM, White K, Young C, et al. (2023). Human hypoinmune primary pancreatic islets avoid rejection and autoimmunity and alleviate diabetes in allogeneic humanized mice. *Sci Transl Med*.15: eadg5794.
- (2) Ramzy, A., Thompson, D.M., Ward-Hartstonge, K.A., Ivison, S., Cook, L., Garcia, R.V., et al. (2021) Implanted pluripotent stem-cell-derived pancreatic endoderm cells secrete glucose-responsive C-peptide in patients with type 1 diabetes. *Cell Stem Cell* 28: 2047-2061.
- (3) Shapiro, A.M.J, Thompson, D., Donner, T.W., Bellin, M.D., Hsueh, W., Pettus, J., et al.. (2021) Insulin expression and C-peptide in type 1 diabetes subjects implanted with stem cell-derived pancreatic endoderm cells in an encapsulation device. *Cell Reports Medicine* 2: 100466.
- (4) Yoshihara E, O'Connor C, Gasser E, Wei Z, Oh TG, Tseng TW, Wang D, et al. (2020) Inmune-evasive human islet-like organoids ameliorate diabetes. *Nature* 586: 606-611.
- (5) Hu X, White K, Olroyd AG, DeJesus R, Dominguez AA, Dowdle WE, et al. (2023). Hypoinmune induced pluripotent stem cells survive long term in fully immunocompetent, allogeneic rhesus macaques. *Nat Biotechnol* doi: 10.1038/s41587-023-01784-x.
- (6) Marfil-Garza BA, Imes S, Verhoeff K, Hefler J, Lam A, Dajani K, et al.. (2022) Pancreatic islet transplantation in type 1 diabetes: 20-year experience from a single-centre cohort in Canada. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 10: 519-532.