

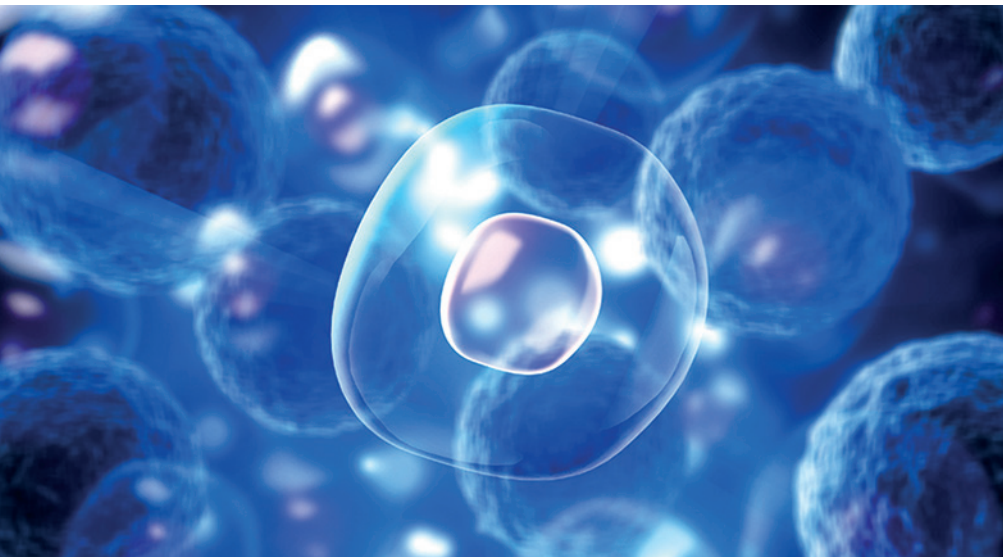


Rosa Gasà Arnaldich,

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

La diferenciación de células progenitoras en células productoras de insulina

¿una vía para la curación de la diabetes tipo 1?



iniciamos el año 2022 con noticias esperanzadoras para la cura de la diabetes. Se acaban de publicar los primeros resultados de un ensayo clínico encaminado a evaluar la seguridad, tolerancia y eficacia del trasplante de células progenitoras pancreáticas, derivadas de células madre embrionarias, en un grupo reducido de personas con diabetes tipo 1 (DM1)^{1,2}. Los resultados publicados demuestran que un año después del trasplante los implantes celulares secretan insulina, lo que supone un hito muy importante en el camino hacia la implementación clínica de este tipo de terapias de reemplazo celular.

El año 2006 científicos de la empresa *Novocell* (ahora *Viacyte*) publicaron el primer protocolo para generar células productoras de insulina a partir de células madre embrionarias humanas en el laboratorio³. Este protocolo constaba de diferentes etapas que trataban de simular en una

placa de Petri la secuencia de estadios celulares que culminan en la formación de las células beta durante el desarrollo embrionario. En los quince años transcurridos desde entonces, un gran número de investigaciones llevadas a cabo en centros públicos y privados han permitido avanzar en la optimización del protocolo original para conseguir células productoras de insulina con potencial terapéutico.

Los protocolos diseñados hasta el momento permiten generar células progenitoras pancreáticas a partir de células madre de una manera relativamente sencilla. Estas células progenitoras (o precursoras) son las células indiferenciadas del páncreas embrionario que dan lugar a todas las células del islote pancreático incluyendo las células beta. La observación de que estas células progenitoras generadas en el laboratorio maduran hasta células productoras de insulina después de ser trasplantadas en modelos animales⁴ sentó las bases para dos en-

sayos clínicos que *Viacyte* inició en 2014 y 2017 (NCT02239354 y NCT03163511, clinicaltrials.gov) y que aún están en curso. Ambos ensayos consisten en el trasplante subcutáneo de progenitores pancreáticos derivados de células madre embrionarias en personas con DM1. En el primer ensayo las células se trasplantan dentro de un dispositivo de encapsulación cerrado que permite la difusión de oxígeno y paso de nutrientes a su interior, pero no de vasos sanguíneos. En el segundo ensayo, este dispositivo es abierto con poros en su superficie para permitir la entrada de vasos sanguíneos. Por esta razón, las células trasplantadas quedan expuestas al sistema inmune y se requiere un tratamiento inmunosupresor postrasplante. Del primer ensayo no hay publicaciones contrastadas, pero la información disponible apunta a una baja supervivencia de las células en el dispositivo cerrado. Las publicaciones que han motivado el presente artículo corresponden a los resultados iniciales del segundo ensayo, que finaliza el año que viene.

Los datos publicados confirman que las células progenitoras dan lugar a células productoras de insulina funcionales cuando se trasplantan a personas con DM1. Esta conclusión se basa en la detección de péptido C (que se excreta junto a la insulina) secretado en sangre en respuesta a la ingesta y a la presencia de células insulino-positivas en los dispositivos de encapsulación a los seis meses y un año después del trasplante. Los autores señalan que hay una reducción modesta de la dosis de insulina exógena requerida y una mejor percepción de la hipoglucemia según el test de Clarke. Sin embargo, no se observan efectos clínicos significativos a nivel de control de la glicemia, posiblemente debido a que la concentración de insulina alcanzada es baja (en el

mejor de los casos, diez veces inferior al nivel requerido para la independencia a esta hormona). El porcentaje modesto de células beta detectadas en los dispositivos de encapsulación explicaría los niveles bajos de insulina en sangre.

Estos resultados desvelan la necesidad de incrementar el número de células beta que maduran en el injerto si aspiramos a que el trasplante de células progenitoras se convierta en un tratamiento viable para la DM1. La presencia de tejido fibroso dentro y fuera de los dispositivos de encapsulación sugiere que un mejor control de la reacción de rechazo del cuerpo a estos dispositivos ayudaría a que el injerto fuera más exitoso. Asimismo, un cambio de ubicación del trasplante a tejidos con mayor vascularización que la piel podrían mejorar el aporte sanguíneo y limitar el tiempo de isquemia del injerto contribuyendo a su viabilidad.

Sin embargo, un aspecto clave y de más difícil abordaje es la optimización del proceso de formación de células beta a partir de las células precursoras trasplantadas. Los resultados publicados muestran una gran heterogeneidad en los niveles de insulina alcanzados entre los participantes del ensayo, lo que revela que el proceso de maduración de los progenitores pancreáticos no es igual en todos los receptores de trasplante. Esta heterogeneidad podría deberse a diferencias interindividuales en relación a factores fisiopatológicos, por ejemplo. En este contexto, la administración de fármacos promotores del proceso de maduración durante los primeros meses postrasplante podría ser una estrategia interesante para mejorar y homogenizar los resultados obtenidos. El problema está en que se desconocen las señales concretas que intervienen y/o favorecen este proceso en un organismo

adulto. Será interesante revisar los conocimientos existentes sobre la formación de las células beta durante la embriogénesis para identificar posibles candidatos.

Un dato importante de los estudios publicados es que las células precursoras trasplantadas son seguras y bien toleradas. No hay evidencia de formación de tumores dentro del dispositivo ni de metástasis fuera del mismo, resultado muy positivo si se tiene en cuenta su origen a partir de células madre pluripotentes. En realidad, la mayor parte de los efectos adversos severos descritos se vinculan al régimen de inmunosupresión administrado después del trasplante para prevenir el rechazo del injerto. Cabe recordar que los pacientes que reciben un trasplante de islotes pancreáticos también siguen un tratamiento inmunosupresor que puede ocasionar efectos adversos similares.

Una estrategia alternativa al trasplante de progenitores pancreáticos es el trasplante de células en un estado más avanzado de diferenciación, es decir, más próximo al de una célula beta. Esta es la propuesta de la empresa *Vertex Pharmaceuticals* que inició un ensayo clínico el año pasado (NCT04786262, clinicaltrials.gov) consistente en la infusión en el hígado vía la vena porta de células beta generadas a partir de células madre embrionarias, siguiendo un protocolo establecido en el laboratorio del Dr. D. Melton en Harvard⁵. Una nota de prensa de *Vertex*⁶ y un artículo en el *New York Times*⁷, coincidente en el tiempo con las publicaciones científicas de *Viacyte*, se han hecho eco de la curación (independencia a la insulina) del primer participante del ensayo, un paciente con DM1 de más de cuarenta años de duración, a los tres meses de recibir el trasplante. Sin duda alguna se trata de una noticia pro-

metedora y esperanzadora que debemos tomar con cautela al tratarse de un único paciente y con un tiempo de seguimiento corto. Para extraer conclusiones fiables habrá que esperar un tiempo a que el ensayo avance y los resultados obtenidos en un mayor número de pacientes puedan ser recopilados y publicados en revistas científicas de calidad contrastada.

EN RESUMEN

- Hay en curso ensayos clínicos que están consiguiendo resultados positivos que acercan el objetivo de curar la diabetes con tratamientos de medicina regenerativa a partir de células madre embrionarias.
- Estos ensayos son los primeros llevados a cabo en personas con DM1 y, por tanto, probablemente marcarán un antes y un después en el camino para curar esta enfermedad.
- Por ahora, se debe seguir trabajando intensamente para mejorar la eficiencia de las células trasplantadas y para optimizar protocolos que aseguren el éxito del implante. En este sentido, será importante investigar el uso de células madre inducidas (abreviadas como células iPS) en lugar de células madre embrionarias como fuente celular de las células para trasplante. Las células iPS se obtienen a partir de células de tejido adulto, por lo que pueden ser obtenidas del propio paciente y con su implante se evita la necesidad de tratamiento inmunosupresor destinado a impedir el rechazo inmunológico al trasplante.

Los tiempos se están poniendo muy emocionantes porque es posible vislumbrar hacia donde van las cosas, y esto puede ser el futuro.

REFERENCIAS

- (1) 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.
- (2) 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.
- (3) D'Amour, K.A., Bang, A.G., Eliazer, S., Kelly, O.G., Agulnick, A.D., Smart, N.G., et al. (2006) Production of pancreatic hormone-expressing endocrine cells from human embryonic stem cells. *Nature Biotechnology* 24, 1392-1401.
- (4) Kroon, E., Martinson, L.A., Kadoya, K., Bang, A.G., Kelly, O.G., Eliazer, S., et al. (2008) Pancreatic endoderm derived from human embryonic stem cells generates glucose-responsive insulin-secreting cells in vivo. *Nature Biotechnology* 26, 443-452.
- (5) Pagliuca, F.W., Millman, J.R., Gürtler, M., Segel, M., Van Dervort, A., Ryu, J.H., et al. (2014) Generation of functional human pancreatic b cells in vitro. *Cell* 159, 428-439.
- (6) <https://investors.vrtx.com/news-releases/news-release-details/vertex-announces-positive-day-90-data-first-patient-phase-12>
- (7) <https://www.nytimes.com/2021/11/27/health/diabetes-cure-stem-cells.html>