

**Eduard Montanya**

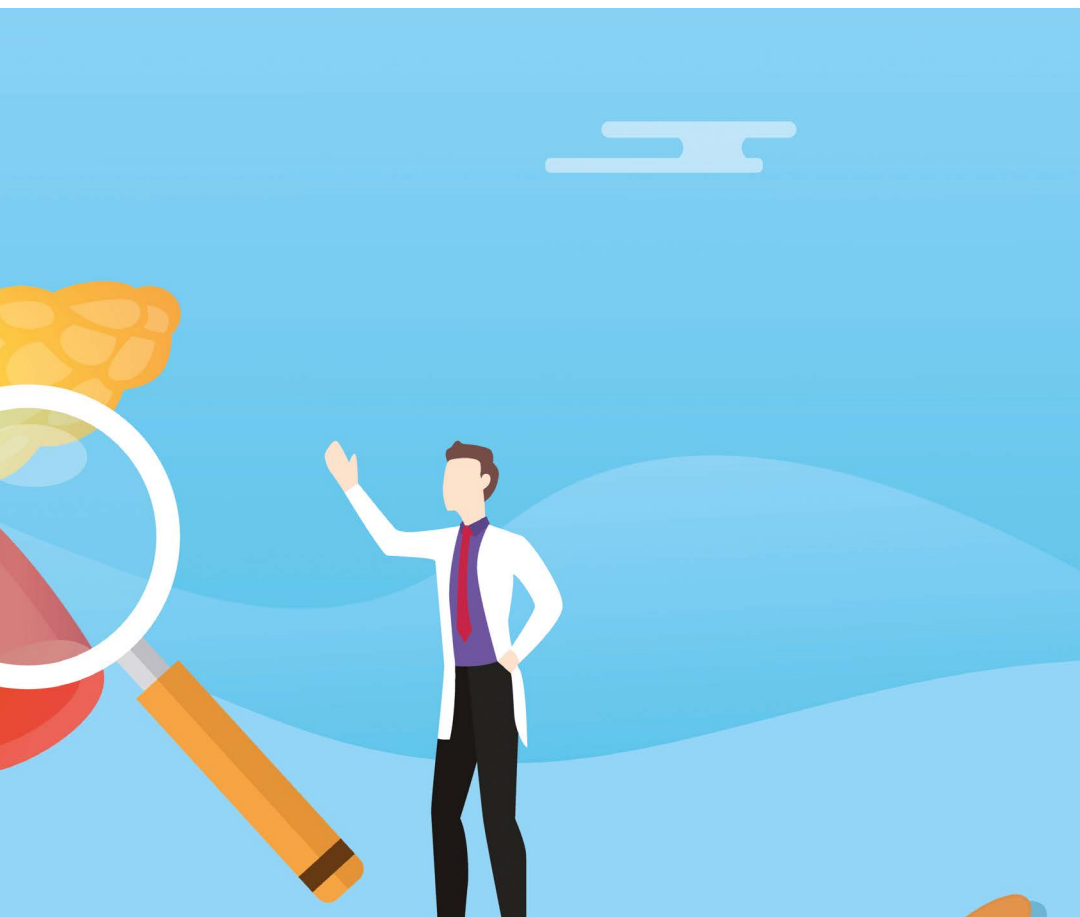
Jefe de Sección, Servicio de Endocrinología y Nutrición, *Hospital Universitari Bellvitge*. Catedrático de Medicina, *Universidad de Barcelona*. Coordinador del Programa de Investigación en Diabetes y Metabolismo, IDIBELL. Director Científico, CIBERDEM



Novedades en el implante de islotes para el tratamiento de la diabetes tipo 1

La diabetes tipo 1 aparece como resultado de la destrucción de las células beta productoras de insulina por un proceso autoinmune. El tratamiento con insulina es por tanto imprescindible en la diabetes tipo 1. Si bien las nuevas insulinas y también las cada vez mejores bombas de insulina facilitan el tratamiento, el control de la diabetes tipo 1 sigue siendo particularmente demandante y difícil. Restaurar la población de células beta destruidas mediante un trasplante, para recuperar así la capacidad para producir insulina es una atractiva opción terapéutica para curar la diabetes.

Desde hace años, el trasplante de páncreas consigue restaurar la normoglucemia de forma consistente y mantenerla largo plazo en una mayoría de pacientes. Sin embargo, debido a la escasez de donantes de órganos, a la complejidad de la intervención quirúrgica y sus complicaciones, y a la necesidad de dar un tratamiento inmunosupresor de forma permanente, son muy pocos los pacientes candidatos a recibir un trasplante de páncreas, básicamente, tan solo aquellos con un trasplante de riñón y que por tanto ya deben recibir tratamiento inmuno-



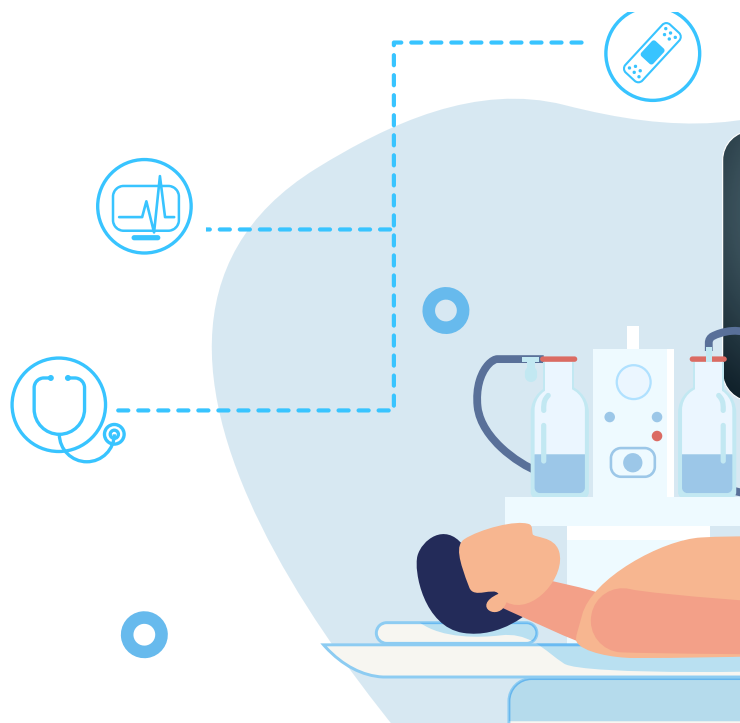
supresor.

Por otra parte, la terapia celular de la diabetes mediante el trasplante de islotes o el de células productoras de insulina ofrece numerosas ventajas potenciales que la hacen particularmente atractiva. El trasplante de islotes se lleva a cabo mediante una infusión en la vena porta de los islotes previamente obtenidos del páncreas de donantes de órganos mediante un laborioso procedimiento. Es un procedimiento más simple que el trasplante de páncreas, exento de mortalidad y con menores complicaciones, y que se puede realizar repetidamente. El trasplante de islotes ha logrado en los últimos años avances importantes que actualmente permiten conseguir la independencia de la insulina en una mayoría de pacientes. Sin embargo, la función del injerto se deteriora y es habitual que se haga nece-

EL TRASPLANTE DE ISLOTES SE LLEVA A CABO MEDIANTE UNA INFUSIÓN EN LA VENA PORTA DE LOS ISLOTES PREVIAMENTE OBTENIDOS DEL PÁNCREAS DE DONANTES DE ÓRGANOS MEDIANTE UN LABORIOSO PROCEDIMIENTO

sario reintroducir el tratamiento con insulina, aunque sea a dosis generalmente bajas. 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 ya están en marcha los primeros ensayos clínicos en pacientes con diabetes. >>

MERECE DESTACARSE EL ENSAYO ALEATORIZADO QUE HA COMPARADO EL TRASPLANTE DE ISLOTES CON EL TRATAMIENTO CON INSULINA EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 1 E HIPOGLUCEMIA GRAVE O CON UN TRASPLANTE RENAL, Y QUE HA MOSTRADO UNA MEJORÍA DEL CONTROL METABÓLICO EN LOS PACIENTES TRASPLANTADOS RESPECTO AL TRATAMIENTO CON INSULINA



» SITUACIÓN ACTUAL DEL TRASPLANTE DE ISLOTES

La introducción del protocolo de Edmon-ton en el año 2000 abrió una nueva etapa, tanto en resultados como en indicaciones clínicas, para el trasplante de islotes. El protocolo fue rápidamente adaptado por el resto de grupos de trasplante de islotes, y la reproducibilidad de los resultados se estableció mediante el ensayo clínico multicéntrico International Network Trial (INT), en el que el 58% de pacientes consiguieron la independencia de la insulina, aunque con amplias variaciones (desde el 100% al 0% de pacientes según el centro) que obedecían en general a la experiencia previa del grupo (1). Los primeros datos de seguimiento a medio plazo de los pacientes trasplantados mostraron que a los 2 años del trasplante la insulino-independencia 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 se ha descrito que, tras cinco años del trasplante, un 50% de pacientes se

mantenga aún sin tratamiento con insulina, y en un 80% el injerto sea funcionante, lo que permite que aunque los pacientes reciban nuevamente tratamiento con insulina en general sea a dosis bajas, mantengan un muy buen control metabólico y prácticamente, desaparezcan los episodios de hipoglucemia grave (2,3).

Entre los estudios recientes más significativos destaca el ensayo clínico de fase 3 llevado a cabo con el objetivo de armonizar el método de obtención de islotes y obtener la licencia para su uso terapéutico por parte de la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos, lo que permitiría obtener la cobertura por las aseguradoras sanitarias (4). En este ensayo, el 87% de los pacientes alcanzó el objetivo primario de una HbA1c <7.0% sin episodios de hipoglucemia grave al año del trasplante, y el 72% a los dos años. La HbA1c media fue de 5.6% tanto al año como a los dos años del trasplante y el 52.1% de los pacientes eran insulino-independientes al año del trasplante, y el 42% a los dos años.



Así mismo merece destacarse el ensayo aleatorizado que ha comparado el trasplante de islotes con el tratamiento con insulina en pacientes con diabetes tipo 1 e hipoglucemia grave o con un trasplante renal, y que ha mostrado una mejoría del control metabólico en los pacientes trasplantados respecto al tratamiento con insulina (5).

Desde el punto de vista de la seguridad, los eventos adversos del trasplante de islotes se centran en dos ámbitos, el procedimiento del trasplante, y la inmunosupresión. Respecto al procedimiento, el sangrado en los dos ensayos mencionados ocurrió en el 7-9% de los trasplantes, mientras que la inmunosupresión dio lugar a un descenso del filtrado glomerular en ambos estudios.

El trasplante de islotes es por lo tanto un tratamiento eficaz para aquellos pacientes con diabetes tipo 1 que presentan pérdida de la percepción de la hipoglucemia y episodios de hipoglucemia grave, en los que permite restau-

rar la percepción de la hipoglucemia, eliminar los episodios de hipoglucemia grave, consigue un control metabólico normal o casi normal en la gran mayoría de pacientes, y mejora su calidad de vida (6).

El trasplante de islotes es una opción válida que debería considerarse para los pacientes con diabetes tipo 1 con pérdida de percepción de la hipoglucemia en los que la optimización del tratamiento con medidas educativas, farmacológicas y tecnológicas no consigue evitar los episodios de hipoglucemia grave. El tratamiento inmunosupresor puede afectar negativamente la función renal, y este efecto aspecto debe tenerse en cuenta en la selección de los candidatos al trasplante.

El trasplante de islotes está aprobado y se ofrece en los sistemas sanitarios de Australia, Canadá y diversos países europeos, mientras que aún se considera un tratamiento experimental en otros países como los Estados Unidos. >>

» En la práctica clínica el trasplante de islotes está limitado a unos escasos pacientes y centros. Para poder generalizarlo a un número significativo de pacientes se deben resolver problemas fundamentales, que mencionaremos de forma breve, sin poder entrar a considerar en detalle las múltiples aproximaciones que se investigan:

- La mejora en las condiciones técnicas del aislamiento de islotes permitiría aumentar en número y función de los islotes disponibles para el trasplante.
- Debe reducirse la muy considerable muerte de islotes que ocurre inmediatamente después del trasplante y en la que intervienen diversos mecanismos, y es fundamental evitar la pérdida progresiva de función de los islotes implantados, y a la que nos hemos referido previamente.
- El uso de tratamientos antiinflamatorios, en combinación con nuevos inmunosupresores.
- El enriquecimiento de las preparaciones de islotes con otros tipos celulares que pueden tener un efecto beneficioso sobre el trasplante, como las células madre mesenquimales.
- La reducción de la contaminación de las preparaciones de aquellas células que pueden ser perjudiciales (7)
- El uso de sitios alternativos para el trasplante que sustituyan al hígado como lugar de implantación y donde los islotes puedan encontrar un ambiente más favorable para su supervivencia, como el omento (8)

Estos son algunos ejemplos de los avances actuales en el trasplante de islotes.

La encapsulación de los islotes para protegerlos del rechazo es una estrategia en la que se trabaja desde hace muchos años, y en la que se han producido avances significativos como se mostrará en el siguiente apartado, pero aún no ha alcan-

zado el grado de mejoría suficiente que permita la supervivencia a medio-largo plazo de los islotes humanos.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Una de las limitaciones fundamentales para un uso más amplio del trasplante de islotes es la escasez de donantes y por tanto de islotes. Para resolver este cuello de botella, se investiga de forma muy activa en diversos frentes, como la expansión de los islotes *in vitro*, el uso de islotes de otras especies, o la generación de células productoras de insulina a partir de células madre embrionarias, de células pluripotentes inducidas (iPS), de células madre adultas o de la reprogramación de células adultas diferenciadas.

Las células beta se han podido multiplicar en el laboratorio de forma masiva, pero con esta expansión sufren un proceso de desdiferenciación y dejan de producir insulina, por lo que es necesario desarrollar métodos que permitan que una vez expandidas recuperen las características propias de las células beta y produzcan de nuevo insulina.

Por lo que respecta al uso de islotes de otras especies, en particular el cerdo, las limitaciones fundamentales se hallan en control del rechazo hiperagudo a estos islotes y el riesgo de infección por retrovirus endógenos porcinos (PERV). 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, habiéndose usado también la encapsulación para eludir el rechazo (9).

El campo en el que se han producido avances más rápidos ha sido en la generación de células productoras de insulina a partir de células madre embrionarias y de iPS, hasta el punto que ya se ha estado realizando ensayos clínicos (10). A finales de 2014 se inició en primer ensayo por parte de la compañía ViaCyte, aprobado por

la FDA, en pacientes con diabetes tipo 1 que recibieron el trasplante de células derivadas a partir de células madre, aun inmaduras o indiferenciadas, encapsuladas en el dispositivo Encaptra. Encaptra es en esencia una cápsula de membrana semipermeable, rellena de células progenitoras derivadas de células madre embrionarias humanas que se implanta en la espalda de los pacientes, debajo de la piel. La membrana permite el flujo de oxígeno, nutrientes, glucosa y hormonas como la insulina y el glucagón, pero impide el paso de las células, tanto la entrada de las células del sistema inmunológico del receptor como la salida de las propias células trasplantadas. El ensayo tuvo como objetivo el estudio de los dos componentes del dispositivo, la cápsula y las células trasplantadas. El ensayo mostró que el dispositivo era seguro, bien tolerado y protegía a las células trasplantadas del ataque del sistema inmunológico, y también que algunas de las células trasplantadas se diferenciaron a células de los islotes. Sin embargo, la mayoría de las células murieron debido a una reacción contra cuerpo extraño que aisló en dispositivo e impidió la vascularización.

En 2017 ViaCyte inició un nuevo ensayo, actualmente en marcha, con un dispositivo con fenestraciones en la membra-

AUNQUE PERSISTE LA PREOCUPACIÓN ACERCA DEL POTENCIAL PARA FORMAR TUMORES DE LAS CÉLULAS DERIVADAS DE CÉLULAS MADRE EMBRIONARIAS, EL AVANCE OBTENIDO EN ESTE CAMPO ES MUY ESPERANZADOR EN EL CAMINO PARA OBTENER UN TRATAMIENTO CURATIVO DE LA DIABETES

na que permiten la vascularización. Esta aproximación obliga sin embargo a la administración de tratamiento inmunosupresor. Otros grupos, han desarrollado también sus propios sistemas de encapsulación para sus células, y también para los islotes, y se espera que inicien sus ensayos próximamente.

Aunque persiste la preocupación acerca del potencial para formar tumores de las células derivadas de células madre embrionarias, el avance obtenido en este campo es muy esperanzador en el camino para obtener un tratamiento curativo de la diabetes. **D**

BIBLIOGRAFÍA

1. Shapiro A, Ricordi C, Hering B et al. International trial of the Edmonto protocol for islet transplantation. *N Engl J Med* 2006;355:1318-30
2. Barton FA, Rickels MR, Alejandro R, et al. Improvement in outcomes of clinical islet transplantation: 1999-2010. *Diabetes Care*. 2012;35:1436-45
3. Vantyghem MC, Kerr-Conte J, Arnalsteen L, et al. Primary graft function, metabolic control, and graft survival after islet transplantation. *Diabetes Care*. 2009 Aug;32(8):1473-8.
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. Labanche S, Vantyghem Mc, Kessler L et al. Islet transplantation versus insulin therapy in patients with type 1 diabetes with severe hypoglycemia or poorly controlled glycaemia after kidney transplantation. (TRIMECO): a multicenter, randomized controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;7:527-537.
6. Foster ED, Bridges ND, Feurer ID, et al. Improved health-related quality of life in a phase 3 islet transplantation trial in type 1 diabetes complicated by severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2018;41:1001-08.
7. Marín-Cañas S, Estil-les E, Llado L, San José P, et al. Pancreatic ductal cells may have a negative effect on human islet transplantation. *PLoS One* 2019 Jul 19;14(7):e0220064.
8. Baidal DA, Ricordi C, Bernam DM, Alvarez A, Padilla N, Ciancio G, et al. Bioengineering of an intrabdominal endocrine pancreas. *N Engl J Med* 2017;376:1887-89.
9. Wolf E, Kemter E, Klymiuk N, Reichart B. Genetically modified pigs as donors of cells, tissues, and organs for xenotransplantation. *Anim Front*. 2019 Jun 25;9:13-20.
10. Odorico J, Markmann J, Melton D, et al. Report of the Key Opinion Leaders Meeting on Stem Cell-derived Beta Cells. *Transplantation*. 2018;102:1223-29.