

Editorial

Trasplante de células madre hematopoyéticas en la diabetes tipo 1

EDUARD MONTANYA

Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital Universitari de Bellvitge. Universitat Autònoma de Barcelona. IDIBELL. Barcelona. España.

La diabetes tipo 1 se produce como consecuencia de la destrucción por el sistema inmunitario de las células beta del páncreas¹. Consecuentemente, las estrategias para curar la diabetes se han orientado a frenar la destrucción de las células beta y a restaurar la masa celular beta perdida. Los datos actuales sobre el papel que desempeñan en la diabetes tipo 2 el aumento de la apoptosis y la pérdida de masa beta² permiten contemplar también su posible aplicación en estos pacientes.

En la diabetes tipo 1 se ha llevado a cabo múltiples ensayos clínicos con el objetivo de frenar o evitar la destrucción autoinmunitaria de las células beta. Entre los resultados más destacados cabe señalar el uso de la ciclosporina, que al final de los años ochenta del siglo pasado contribuyó a establecer de forma definitiva el papel de la agresión autoinmunitaria en la diabetes tipo 1³. Otros tratamientos utilizados han sido los corticosteroides, la azatioprina y, más recientemente, la proteína de estrés térmico DiaPep227, las globulinas antitimocito y los anticuerpos monoclonales anti-CD3. Los resultados de los ensayos recientes con anticuerpos anti-CD3 han sido particularmente prometedores, ya que han mostrado un efecto beneficioso en la secreción de péptido C hasta 18 meses después del diagnóstico⁴. Sin embargo, el tratamiento con insulina en general sigue siendo necesario en estos pacientes y se desconoce cuál será su evolución a más largo plazo.

El trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas se ha utilizado en enfermedades autoinmunitarias graves, como el lupus eritematoso sistémico o la esclerosis sistémica, con resultados esperanzadores, aunque al precio de complicaciones graves que, en algunos casos, incluso han comportado la muerte⁵. En la actualidad se está llevando a cabo ensayos aleatorizados en pacientes con enfermedad de Crohn o con esclerosis múltiple, y se había sugerido la posibilidad de

usarlo en la diabetes mellitus. El objetivo del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas es generar una nueva población de linfocitos tolerantes después de haber eliminado la población con autorreactividad y así detener el proceso de destrucción autoinmunitario.

El trasplante es la única estrategia de uso clínico que ha permitido restaurar la masa celular beta en los pacientes con diabetes. El trasplante de islotes experimentó un gran avance con la descripción del protocolo de Edmonton, pero persisten aún dificultades y limitaciones que impiden su aplicación generalizada⁶. La mejoría de los resultados ha puesto en evidencia la escasez de islotes disponibles para el trasplante y la necesidad de conseguir fuentes alternativas de islotes o de células productoras de insulina. En este sentido, una de las opciones más atractivas es la posibilidad de generar células beta a partir de células madre embrionarias o adultas⁷. Entre las células madre adultas capaces de diferenciarse en células beta, se ha propuesto las hematopoyéticas. Otras células del sistema hematopoyético, como esplenocitos y monocitos de sangre periférica, también han sido identificadas como capaces de transdiferenciarse en células beta.

Dos estudios recientes han descrito el trasplante de células madre hematopoyéticas autólogas en pacientes con diabetes tipo 1 con resultados positivos^{8,9}. Los dos estudios han utilizado protocolos distintos que han dado lugar a interpretaciones diferentes del papel beneficioso de las células hematopoyéticas trasplantadas. Voltarelli et al⁸ han publicado en *JAMA* los resultados del primer trasplante autólogo de células madre en pacientes con diabetes tipo 1. El protocolo de tratamiento se basó en el descrito para el trasplante de células autólogas en otras enfermedades autoinmunitarias⁵: a) movilización de las células madre hematopoyéticas CD34+ hacia la circulación periférica con ciclofosfamida y factor estimulador de colonias de granulocitos (GSCF), que son recogidas a partir de sangre periférica y criopreservadas y almacenadas en nitrógeno líquido hasta su reinfusión en el paciente; b) condicionamiento del receptor mediante ciclofosfamida y globulina de conejo antitimocito los días previos

Correspondencia: Dr. E. Montanya.
Servei d'Endocrinologia (13-2). Hospital Universitari de Bellvitge.
Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.
Correo electrónico: montanya@ub.edu

Manuscrito recibido el 31-8-2007 y aceptado para su publicación el 10-9-2007.

al trasplante, y c) reinfusión en el paciente de las células madre autólogas y tratamiento con GSCF en los días posteriores a la infusión. El estudio de Voltarelli et al⁸ es un ensayo no aleatorizado sin grupo control en 15 pacientes con diabetes tipo 1 de reciente diagnóstico, de entre 14 y 31 años de edad, portadores de los alelos HLA de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 1 y con evidencia biológica de enfermedad autoinmunitaria contra el islote pancreático (anticuerpos anti-GAD positivos) e índice de masa corporal inferior a 24. Por tanto, el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 se estableció adecuadamente, si bien por las características de la población seleccionada (sin cetoacidosis antes del inicio del tratamiento y apreciable respuesta del péptido C al estímulo con glucagón) el grupo estudiado disponía probablemente de una reserva de células beta superior a la que es habitual al inicio de la diabetes tipo 1. Tras un seguimiento medio de 18,8 meses, 13 pacientes no precisaron tratamiento con insulina y todos ellos mantenían valores de glucohemoglobina (HbA_{1c}) inferiores al 7%. A los 6 meses el péptido C estimulado triplicaba al previo al trasplante, y se mantuvo estable a los 12 y los 24 meses, si bien pocos pacientes habían alcanzado este seguimiento. Respecto a los efectos adversos, todos los pacientes experimentaron las complicaciones habituales asociadas al tratamiento inmunosupresor a altas dosis, pero no hubo mortalidad. Además, un paciente presentó una neumonía bilateral, 3 pacientes desarrollaron hipotiroidismo autoinmunitario e insuficiencia renal transitoria con rabdomiólisis, y un paciente, hipogonadismo hipergonadotrópico.

Este estudio presenta algunas limitaciones. Entre ellas la más destacable es la ausencia de aleatorización y de un grupo control sin tratamiento o que hubiera recibido tan sólo inmunosupresión, lo que impide confirmar con seguridad los efectos beneficiosos del tratamiento y, sobre todo, discernir si son debidos a la inmunosupresión, a las células madre trasplantadas o a ambos. Por otra parte, la duración del seguimiento de los pacientes es aun corta. Esto, junto con la coincidencia con el período de remisión espontánea por "la luna de miel", dificulta la interpretación de los resultados. Finalmente, el estudio no permite conocer el mecanismo del potencial efecto beneficioso del trasplante. Las células madre podrían inducir tolerancia activa o pasiva, y modificar la destrucción autoinmunitaria de las células beta o, como se ha propuesto en otros estudios que comentamos más adelante, diferenciarse en células beta o favorecer la inducción de la regeneración de las células beta endógenas. En otro ámbito, la inclusión de pacientes menores de edad, de quienes se podía haber prescindido al poder realizar el ensayo sólo en pacientes mayores de edad, hace cuestionarlo desde el punto de vista ético.

El segundo estudio, publicado en ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN, describe los efectos del trasplante autó-

logo de células madre de la médula ósea en 12 pacientes con diabetes tipo 1 de larga evolución que no recibieron tratamiento inmunosupresor en ningún momento⁹. Las células madre se obtuvieron de médula ósea de la cresta ilíaca posterior tras estimulación con el factor estimulante de colonias, y la muestra obtenida se inyectó en la circulación pancreática mediante cateterización arterial selectiva de la arteria pancreática inferior, con la intención de favorecer el implante de las células en el páncreas. En cuanto a los resultados, tras 6 meses de seguimiento, a 4 de los pacientes trasplantados se les había suspendido el tratamiento con insulina, y a 5 más se les había reducido la dosis de insulina en un 50%; el criterio para suspender o reducir la dosis de insulina fue que presentaran hipoglucemia recurrente. Sin embargo, el control metabólico había mejorado en la mitad de los pacientes, pero se había deteriorado en 4. Se observó una mejoría en la función de las células beta en 10 de los pacientes. No se describieron efectos adversos del tratamiento. El estudio presenta la particularidad, junto con la inyección en la arteria pancreática inferior, de no utilizar tratamiento inmunosupresor y que se realizó en pacientes con una diabetes de larga evolución en los que presumiblemente las células beta debían ya haber sido destruidas en su práctica totalidad. Estas circunstancias hacen que los autores consideren que la mejoría de la función de las células beta y de los requerimientos de insulina constituye una evidencia indirecta de que las células madre potencialmente implantadas en el páncreas se diferenciaron en células productoras de insulina.

El estudio es sin duda provocador y estimulante, aunque existen objeciones importantes que limitan el alcance de las conclusiones. Al igual que en el estudio de Voltarelli et al, la falta de grupo control impide calibrar el impacto del tratamiento. La caracterización de los pacientes es incompleta y no permite asegurar que tengan una diabetes de tipo 1: no se precisa la edad de diagnóstico, no hay datos sobre la presencia de HLA de riesgo en los pacientes, los anticuerpos antiislote son negativos en el momento del trasplante y no consta que hubiesen sido positivos previamente, y se incluyó a pacientes con sobrepeso y obesidad ligera (IMC inferior a 31). Los valores de péptido C indetectable previos al trasplante favorecen el diagnóstico de diabetes tipo 1, aunque no se precisa si se trata de valores basales o estimulados, ni en qué condiciones se realizó la determinación. El estudio no permite establecer si las células madre trasplantadas se implantaron realmente en el páncreas, ni qué tipo de evolución posterior pudieron presentar.

Estudios experimentales previos han indicado que las células madre de la médula ósea pueden transdiferenciarse directamente en células beta^{10,11}. Sin embargo, estos resultados han sido cuestionados por estudios posteriores que no han podido confirmar la transdiferenciación de las células de la médula ósea en células beta^{12,13}. En el único estudio realizado hasta la

fecha en páncreas humanos, Butler et al¹⁴ tampoco han podido demostrar que las células madre hematopoyéticas de donantes adultos que se trasplantó a receptores no diabéticos se transdiferenciasen en células beta, aunque ello no cierra la posibilidad de que los resultados fueran distintos en el caso de trasplantar a receptores con diabetes. Diversos estudios han indicado que las células madre derivadas de la médula ósea actuarían induciendo la regeneración de las células beta del páncreas endógeno, en particular cuando el páncreas ha sido lesionado^{12,15}, pero los mecanismos por los que se produciría esta regeneración son desconocidos. Por otra parte, en un modelo murino de diabetes autoinmunitaria se ha descrito que los esplenocitos también son capaces de transdiferenciarse en células beta y revertir la diabetes¹⁶, pero igualmente no se ha podido reproducir los resultados, y estudios posteriores indican que el efecto sería debido a la supresión, por mecanismos desconocidos, de la destrucción autoinmunitaria de las células beta y a la regeneración de los islotes del páncreas endógeno¹⁷⁻¹⁹. Una última consideración respecto al potencial de las células madre de origen sanguíneo se refiere a las células madre del cordón umbilical. Un estudio reciente en páncreas humanos procedentes de necropsias ha descrito que hay un bajo porcentaje de células beta pancreáticas de origen materno en el páncreas de sus hijos no diabéticos²⁰. Este microquimerismo indica que las células hematopoyéticas del cordón umbilical tienen capacidad para transdiferenciarse en células beta incluso en ausencia de diabetes y de lesión pancreática.

Estudios como los comentados ofrecen interesantes posibilidades para el tratamiento celular de la diabetes tipo 1, y abren nuevos interrogantes acerca de los mecanismos que gobiernan la destrucción y la regeneración de las células beta pancreáticas y del papel que la inmunomodulación y la inducción de la regeneración pueden tener en el tratamiento de la diabetes tipo 1. Es preciso, sin embargo, esperar a la aparición de nuevos datos, y principalmente de estudios aleatorizados, más amplios y a más largo plazo para poder confirmar los datos avanzados en estos estudios, evaluar la relación del riesgo/beneficio de la intervención, y conocer los mecanismos por los que se produciría el efecto beneficioso.

BIBLIOGRAFÍA

- Devendra D, Liu E, Eisembarth GS. Type 1 diabetes: recent developments. *BMJ*. 2004;328:750-4.
- Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. μ -cell deficit and increased β -cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52:102-10.
- Canadian-European Randomized Control Trial Group. Cyclosporin-induced remission of IDDM after early intervention: association of 1 yr of cyclosporine treatment with enhanced insulin secretion. *Diabetes*. 1988;37:1574-82.
- Keymeulen B, Vandemeulebroucke E, Ziegler AG, Mathieu C, Kaufman L, Hale G, et al. Insulin needs after CD-antibody therapy in new-onset type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;352:2598-608.
- Burt RK, Marmont A, Oyama Y, Slavin S, Arnold R, Hiepe F, et al. Randomized controlled trials of autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3750-60.
- Ryan EA, Paty BW, Senior PA, Bigam D, Alfadhli E, Kneteman NM, et al. Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes*. 2005;54:2060-9.
- Montanya E. Islet and stem-cell-based tissue engineering in diabetes. *Current Opinion Biotech*. 2004;15:435-40.
- Voltarelli JC, Couri GEB, Stracieri APBL, Oliveira MC, Moraes DA, Pironni F, et al. Autologous nonmyeloblastic hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA*. 2007;297:1569-76.
- Mesplès AD, Pretiñe B, Bellomo R. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 con implante pancreático de células madre adultas autólogas. *Endocrinol Nutr*. 2007;54:512-8.
- Ianus A, Holtz GG, Theise ND, Hussain MA. In vivo derivation of glucose-competent pancreatic endocrine cells from the bone marrow without evidence of cell fusion. *J Clin Invest*. 2003;111:843-50.
- Tang DQ, Cao LZ, Burkhardt BR, Xia CQ, Litherland SA, Atkinson MA, et al. In vivo and in vitro characterization of insulin-producing cells obtained from murine bone marrow. *Diabetes*. 2004;53:1721-32.
- Hess D, Li L, Martin M, Sakano S, Hill D, Strutt B, et al. Bone marrow-derived stem cells initiate pancreatic regeneration. *Nature Biotech*. 2003;21:763-70.
- Lechner A, Yang Y-G, Blacken RA, Wang L, Nolan A-L, Habener JF. No evidence for significant transdifferentiation of bone marrow into pancreatic β -cells in vivo. *Diabetes*. 2004;53:616-23.
- Butler AE, Huang A, Nagesh Rao P, Bushan A, Hogan WJ, Rizza RA, et al. Hematopoietic stem cells derived from adult donors are not a source of pancreatic beta cells in adult non-diabetic humans. *Diabetes*. 2007;56:1810-6.
- Hasegawa Y, Ogihara T, Yamada T, Ishigaki Y, Imai J, Uno K, et al. Bone marrow (BM) transplantation promotes β -cell regeneration after acute injury through BM cell mobilization. *Endocrinology*. 2007;148:2006-15.
- Kodama S, Kühtreiber W, Fujimura S, Dale EA, Faustman DL. Islet regeneration during the reversal of autoimmune diabetes in NOD mice. *Science*. 2003;302:1223-7.
- Chong AS, Shen J, Tao J, Yin D, Kuznetsov A, Hara M, et al. Reversal of diabetes in non-obese diabetic mice without spleen cell-derived beta cell regeneration. *Science*. 2006;311:1774-5.
- Nishio J, Gaglia JL, Turvey SE, Campbell C, Benoist C, Mathis D. Islet recovery and reversal of murine type 1 diabetes in the absence of any infused spleen cell contribution. *Science*. 2006;311:1775-8.
- Suri A, Calderon B, Esparza TJ, Frederick K, Bittner P, Unanue ER. Immunological reversal of autoimmune diabetes without hematopoietic replacement of beta cells. *Science*. 2006;311:1778-80.
- Nelson JL, Gillespie KM, Lambert NC, Stevens AM, Lubiere LS, Rutledge JC, et al. Maternal microchimerism in peripheral blood in type 1 diabetes and pancreatic islet beta cell microchimerism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:1637-42.