

LUIS CASTAÑO

ENDOCRINOLOGO PEDIÁTRICO, ES CATEDRÁTICO DE PEDIATRÍA EN LA UNIVERSIDAD DEL PAÍS VASCO UPV/EHU, Y MÉDICO INVESTIGADOR EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO CRUCES Y DEL GRUPO DE GENÉTICA Y CONTROL DE DIABETES Y ENFERMEDADES ENDOCRINAS DEL INSTITUTO BIOBIZKAIA Y DE CIBERDEM, CIBERER (CIBER DE ENFERMEDADES RARAS) Y ENDO-ERN (RED EUROPEA DE REFERENCIA EN ENFERMEDADES ENDOCRINAS RARAS). ESTE INVESTIGADOR ES EXPERTO EN EL ESTUDIO DE LOS MECANISMOS GENÉTICOS IMPLICADOS EN EL DESARROLLO DE LAS ENFERMEDADES ENDOCRINAS Y METABÓLICAS. ASIMISMO, ES UN GRAN ESTUDIOSO DE LA EPIDEMIOLOGÍA Y PREVENCIÓN DE LA DIABETES EN FASES TEMPRANAS

Por **MANEL TORREJÓN**

"El nuevo fármaco anti-CD3 abre una nueva era en el tratamiento de la diabetes tipo 1"



"VIVIMOS UN MOMENTO COMPARABLE A LA INTRODUCCIÓN EN 1921 DE LA INSULINA PARA TRATAR A LAS PERSONAS CON DIABETES TIPO 1. [...] SE ABRE UNA NUEVA ETAPA, EN LA QUE LA DISPONIBILIDAD DE ALGUNOS FÁRMACOS, ENTRE ELLOS UN ANTICUERPO MONOCLONAL, EL ANTI-CD3 TEPLIZUMAB, PUEDE SER DE ENORME AYUDA PARA LOS PACIENTES CON DIABETES TIPO 1"

En esta entrevista, Luis Castaño explica de forma divulgativa los beneficios que puede traer un nuevo fármaco anti-CD3 para retrasar el comienzo de la diabetes tipo 1 e, incluso, para el éxito de los trasplantes de islotes pancreáticos. En su opinión, entramos en una nueva era con mejores perspectivas para mantener la reserva de insulina y la regeneración pancreática en la diabetes tipo 1. Para que todos estos efectos positivos lleguen al conjunto de la población, posiblemente necesitaremos plantear estudios de despistaje (*screenings*) o *cribado* de diabetes tipo 1 en la población infanto-juvenil, que Italia ya ha comenzado a impulsar con una ley aprobada en septiembre de 2023. "Cuando la Agencia Europea del Medicamento haya aprobado el nuevo fármaco, como ya hizo la FDA en 2022, necesitaremos marcadores genéticos y de autoanticuerpos para saber qué personas tienen riesgo de desarrollar diabetes tipo 1 en el futuro".

En su charla con motivo del Día Mundial de la Diabetes en Pamplona, usted utilizó el eslogan de una "nueva era" en el tratamiento de la diabetes tipo 1.

Quise transmitir la idea de que vivimos un momento comparable a la introducción en 1921 de la insulina para tratar a las personas con diabetes tipo 1. Han pasado 100 años del descubrimiento de la molécula de la insulina, que ha salvado millones de vidas. Y ahora se abre una nueva etapa, en la que la disponibilidad de algunos fármacos, entre ellos un anticuerpo monoclonal, el anti-CD3 Teplizumab, puede ser de enorme ayuda para los pacientes con diabetes tipo 1. La FDA (del inglés *Food and Drug Administration*), la agencia del medicamento de Estados Unidos, ya ha aprobado el uso de este fármaco en las fases tempranas de la diabetes, es decir, antes del inicio clínico de la enfermedad. Las personas con diabetes tipo 1 en fase temprana, concretamente en el estadio 2 de la enfermedad,

antes del comienzo de síntomas, retrasan su debut clínico más de dos años al tratarse con anti-CD3. Además, ya se han demostrado sus efectos beneficiosos para las personas que debutan en la enfermedad y, en el futuro, este tipo de fármacos podría ser clave para mejorar la eficacia de los trasplantes de islotes pancreáticos o de células beta.

Llama la atención la expresión 'diabetes tipo 1 en fase temprana', porque hasta ahora, para referirnos a las etapas previas al debut clínico, utilizábamos el término 'prediabetes tipo 1'. ¿Qué ha cambiado?

El término *prediabetes*, referido a la diabetes tipo 1, no era lo suficientemente claro y pretendía explicar lo que ocurría antes del diagnóstico clínico de la enfermedad. En los últimos 30-40 años hemos ido conociendo mejor lo que llamamos *la historia natural de la diabetes*, es decir, cómo se iba desarrollando la enfermedad. Hoy sabemos que la destrucción de las células beta del páncreas, aquellas que producen la insulina y responsables del déficit de insulina en las personas con diabetes tipo 1, no se produce de un día para otro, sino que su destrucción es un proceso lento y silencioso (sin síntomas), y solamente cuando quedan muy pocas células funcionando aparecen los síntomas que nos conducen al diagnóstico clínico de la enfermedad. En ese momento, en el debut, ya quedan muy pocas células funcionando. O sea, cuando llegaba el diagnóstico clínico de la enfermedad, nos encontrábamos con un páncreas que había perdido buena parte de su secreción de insulina.

De esta forma, la destrucción de las células beta productoras de insulina, ya se inicia mucho tiempo antes del debut clínico y de la aparición de síntomas característicos de la enfermedad, y a eso llamábamos antes *prediabetes*, y hoy lo llamamos *diabetes tipo 1 en fase temprana* (estadios 1 y 2). Y es en estas fases tempranas donde se debería actuar, antes de que se destruyan las células productoras de insulina, y así evitar la enfermedad clínica. Para ello, hay que avanzar en los métodos diagnósticos de esta fase temprana. En este sentido, en los últimos años, de forma similar a definir la historia natural de la diabetes, hemos avanzado en conocer cómo diagnosticar esas fases tempranas de la enfermedad.

¿Cómo se produce la diabetes tipo 1? ¿Qué diferencia los estadios 1 y 2 de la enfermedad, que hasta ahora habíamos conocido como 'prediabetes' de la diabetes tipo 1 clínica?

El sistema inmune de una persona, representado por algunas células de la sangre, nos protege de agentes externos, por ejemplo, de los virus o bacterias. Así, cuando un virus entra en una persona, es el sistema inmune el que lo destruye, evitando las infecciones. De forma similar, cuando a una persona se le trasplanta un órgano de otra persona, su propio sistema inmune lo reconoce como extraño e intenta destruirlo (lo que se conoce como *rechazo del trasplante*). Por eso, para evitar el rechazo de un trasplante, hay que dar fármacos (inmunosupresores) que frenen el sistema inmune.

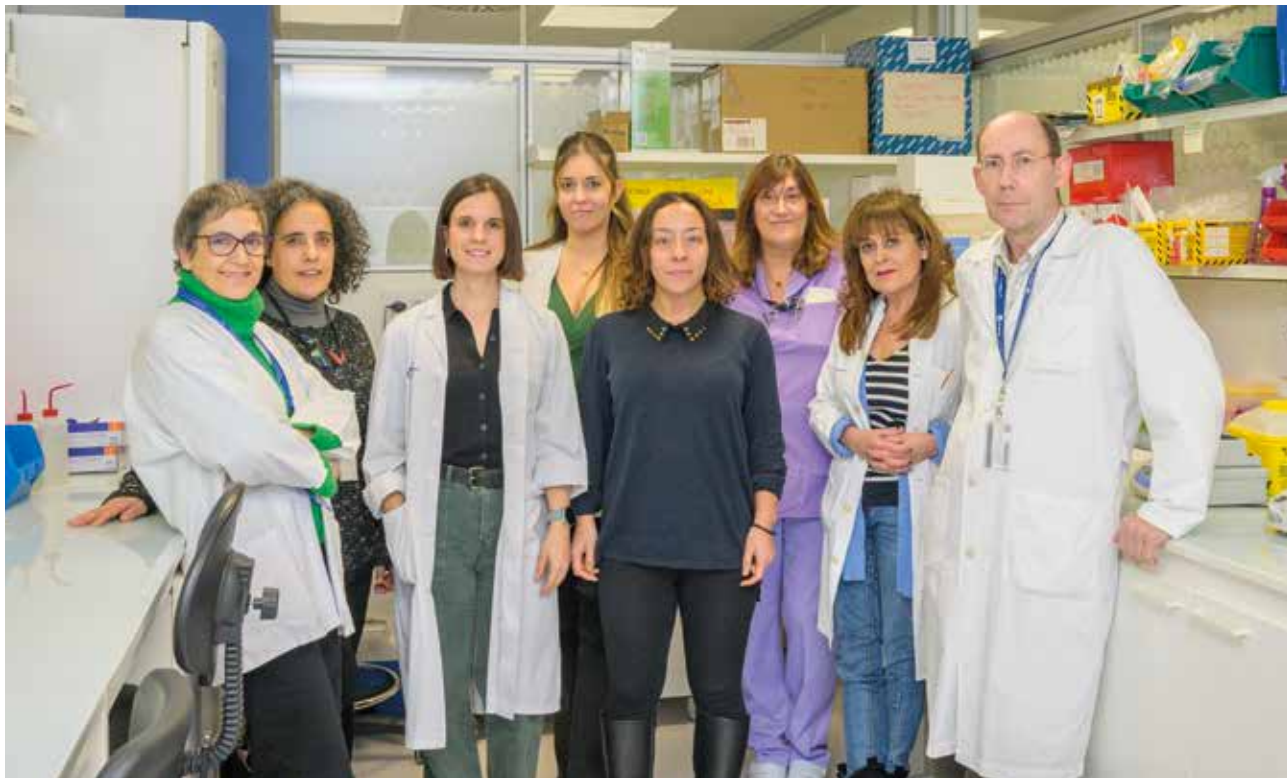
La diabetes tipo 1 se produce por un mecanismo similar al rechazo de los trasplantes. O sea, el sistema inmune de la persona se equivoca y *autodestruye* sus propias células beta productoras de insulina del páncreas (destrucción *autoinmune*). Reflejo de la destrucción autoinmune es la presencia en sangre de *autoanticuerpos* contra las propias células beta, lo que nos indica el comienzo de su destrucción.

En el estadio 1, la cantidad de células beta destruidas es pequeño, y el paciente presenta autoanticuerpos de diabetes tipo 1, pero todavía sigue manteniendo una cantidad de insulina suficiente y la glucemia es normal. En el estadio 2, va aumentando el número de células productoras de insulina destruidas, y además de los autoanticuerpos, la insulina que produce el páncreas va disminuyendo y se pueden detectar hiperglucemias ocasionales, pero sin síntomas clínicos. Y es en el estadio 3 o diabetes clínica, cuando se han destruido casi todas las células beta, existe un déficit significativo de insulina, y la hiperglucemia es permanente, y comienzan los síntomas clínicos que conducen al diagnóstico.

Fue en 2019 cuando un artículo del profesor Kevan Herold demostró que el fármaco anti-CD3 retrasa el debut en diabetes tipo 1 en más de dos años. ¿Qué perspectivas se han abierto desde entonces?

Conociendo la historia natural de lo que ocurre en la diabetes y sabiendo que la presencia

"HOY SABEMOS QUE LA DESTRUCCIÓN DE LAS CÉLULAS BETA DEL PÁNCREAS, AQUELLAS QUE PRODUCEN LA INSULINA Y RESPONSABLES DEL DÉFICIT DE INSULINA EN LAS PERSONAS CON DIABETES TIPO 1, NO SE PRODUCE DE UN DÍA PARA OTRO, SINO QUE SU DESTRUCCIÓN ES UN PROCESO LENTO Y SILENCIOSO (SIN SÍNTOMAS), Y SOLAMENTE CUANDO QUEDAN MUY POCAS CÉLULAS FUNCIONANDO APARECEN LOS SÍNTOMAS QUE NOS CONDUCE AL DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE LA ENFERMEDAD"



de autoanticuerpos nos informa de que algo está pasando, la idea es actuar antes de que se destruyan las células beta del páncreas, intentando frenar al sistema inmune. En los últimos años se están utilizando diferentes fármacos inmunomoduladores, entre ellos este anti-CD3, para frenar al sistema inmune.

El profesor Herold administró un fármaco anti-CD3 a niños con fases tempranas de diabetes tipo 1 (en estadio 2) y observó que, al menos, el inicio de la diabetes clínica se retrasaba de forma significativa. A la vista de los resultados obtenidos, la FDA aprobó en noviembre de 2022 el uso del fármaco para tratar a pacientes en estadio 2 de la enfermedad. En Estados Unidos, por tanto, ya hay personas con diabetes tipo 1, pero aún sin los síntomas clínicos de la enfermedad, que se están tratando con este fármaco. En Europa, la Agencia Europea del Medicamento (EMA, del inglés *European Medicine Agency*) podría aprobar este fármaco en un futuro próximo.

Pero para que este medicamento sea eficaz, podría ser importante poner en marcha estrategias para tener un diagnóstico temprano, previo a la fase sintomática. Las personas que tienen más riesgo de desarrollar la enfermedad son los familiares de primer grado

de personas con diabetes tipo 1. Por ese motivo, algunos centros estudian la presencia de autoanticuerpos en esos familiares. Sin embargo, para identificar a personas de riesgo de desarrollar diabetes, la estrategia de estudiar a los familiares no es eficaz, ya que representan el 10% de las personas que acaban desarrollando diabetes. El 90% de las personas que hacen diabetes no tienen ningún familiar previo con la enfermedad, por lo que, posiblemente, en un futuro habrá que plantear estudios en población general para detectar esas personas en fases tempranas. Así, en Italia ya se han puesto manos a la obra, y el parlamento de este país aprobó en septiembre de 2023 una ley para hacer un doble *cribado* de diabetes tipo 1 y enfermedad celíaca a la población pediátrica.

¿Y en el resto de países europeos, se van a emprender iniciativas similares para detectar la diabetes tipo 1 en fases tempranas, abordando la población infantil?

Algunos países están estudiando las nuevas perspectivas que se están produciendo. Trabajando en esta dirección es importante disponer de buenos marcadores (genéticos, autoanticuerpos, etc), suficientemente sensibles y específicos, y paralelamente planificar estudios piloto en población general infantil, que permitan un diagnóstico tempra-

no y fiable. Así, recientemente la Unión Europea ha movilizado 23 millones de euros en la estrategia IHI (del inglés *Innovative Health Initiative*) para un diagnóstico temprano de la diabetes tipo 1 sin síntomas clínicos, en el marco de la acción *Horizon Europe*.

Su grupo de investigación ha publicado un artículo que pone las bases para un cribado de la población pediátrica con el que detectar los niños en riesgo de desarrollar diabetes tipo 1.

En el Hospital Universitario Cruces llevamos años analizando las características genéticas de las personas que desarrollan diabetes tipo 1 y también estudiando a familiares de pacientes. Así, el artículo que hemos publicado define las características genéticas y genes de riesgo de la diabetes tipo 1 para la población infantil, la población por debajo de los 21 años y los adultos por encima de esa edad. Por otro lado, observamos que aquellos familiares que hemos estudiado y tienen autoanticuerpos contra las células beta del páncreas en sangre, acaban desarrollando años más tarde una diabetes clínica y necesitando insulina, confirmando la evolución de las fases tempranas de la diabetes.

Quizás la combinación de marcadores genéticos e inmunes (autoanticuerpos), podría ser una estrategia válida para detectar las personas que desarrollarán la enfermedad en esas fases tempranas. Este hecho, unido a la disponibilidad de un tratamiento inmunomodulador eficaz, podría aplicarse en esas fases tempranas de la enfermedad, con el objetivo de evitar o, al menos, retrasar el comienzo clínico de la enfermedad.

El diagnóstico precoz de la diabetes tipo 1 es uno de los grandes retos de la sanidad europea para los próximos años.

Es clave, al menos, para retrasar el comienzo de la enfermedad. Para ello, necesitamos saber lo antes posible qué personas están sufriendo una destrucción autoinmune del páncreas, y esto solo se consigue con un diagnóstico de las fases tempranas mediante el estudio de marcadores de riesgo.

Con todo lo dicho, podría parecer que el nuevo fármaco solo es útil para niños que aún no han debutado, que podrán tratar la

enfermedad y retrasar el uso de la insulina. ¿Qué pueden esperar las personas que ya tienen diabetes tipo 1?

En octubre de 2023, Kevan Herold publicó un nuevo artículo que dejaba claro que el fármaco podría ser eficaz en los pacientes que ya están en una etapa clínica, es decir, que ya han debutado. Según esta publicación, el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1 de comienzo con insulina y anti-CD3 (Teplizumab) mantiene la propia secreción de insulina del páncreas a las 78 semanas de seguimiento, en comparación con las personas tratadas solo con insulina. La FDA aún no ha aprobado este uso, pero las perspectivas son positivas. Finalmente, otra aplicación que se divisa en el futuro es la modulación de la respuesta inmune en los pacientes con diabetes tipo 1 que se someten a un trasplante de islotes pancreáticos. Un problema importante en el tratamiento con trasplantes de islotes o de células beta es la autodestrucción (o rechazo) de las células trasplantadas. La modulación del sistema inmune con fármacos, como el anti-CD3, podría controlar la respuesta autoinmune para evitar el daño a las células beta trasplantadas. Se abre, por tanto, la perspectiva de mejorar los resultados de los trasplantes, combinando el tratamiento con insulina con este tipo de estrategia farmacológica.

La hipótesis del éxito de estos tratamientos en fases tempranas o de los trasplantes de islotes, es una de las promesas que refuerzan la idea de “nueva era en la diabetes” que usted mencionaba.

Sí. Podemos hablar de una nueva era cuando podemos retrasar el comienzo clínico de la enfermedad, cuando podemos mantener la secreción de insulina tras el debut, y cuando podemos facilitar los resultados de trasplantes de células beta. Todo ello, desde la comprensión de una enfermedad que está en progreso mucho antes de que se detecten síntomas que conducen al diagnóstico. No debemos olvidar que la historia natural de la diabetes se caracteriza por una destrucción silenciosa, lenta e indolora de masa pancreática, y que cuando descubrimos que el niño está orinando mucho, uno de los síntomas característicos, el páncreas ya ha sido destruido, por lo que el camino de la curación debe asociarse a una intervención temprana. ●

“QUIZÁS LA COMBINACIÓN DE MARCADORES GENÉTICOS E INMUNES (AUTOANTICUERPOS), PODRÍA SER UNA ESTRATEGIA VÁLIDA PARA DETECTAR LAS PERSONAS QUE DESARROLLARÁN LA ENFERMEDAD EN ESAS FASES TEMPRANAS. ESTE HECHO, UNIDO A LA DISPONIBILIDAD DE UN TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR EFICAZ, PODRÍA APLICARSE EN ESAS FASES TEMPRANAS DE LA ENFERMEDAD, CON EL OBJETIVO DE EVITAR O AL MENOS RETRASAR EL COMIENZO CLÍNICO DE LA ENFERMEDAD”

“ES IMPORTANTE DISPONER DE BUENOS MARCADORES (GENÉTICOS, AUTOANTICUERPOS, ETC), SUFICIENTEMENTE SENSIBLES Y ESPECÍFICOS, Y PARALELAMENTE PLANIFICAR ESTUDIOS PILOTO EN POBLACIÓN GENERAL INFANTIL, QUE PERMITAN UN DIAGNÓSTICO TEMPRANO Y FIABLE”