

## El desafío de prevenir y tratar una enfermedad con gran heterogeneidad

### *The challenge of preventing and treating a disease with great heterogeneity*

La diabetes mellitus 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune órgano-específica que resulta de la destrucción crónica inmunomediada de las células  $\beta$  productoras de insulina, afecta a más de 14 millones de personas en el mundo. Es un proceso progresivo caracterizado por una fase preclínica de evolución asintomática variable, con la aparición de múltiples autoanticuerpos que preceden al desarrollo de la disglucemia y, posteriormente, por una fase clínica con los síntomas cardinales típicos que contribuyen al diagnóstico.

Aunque la insulina se descubrió hace un siglo y el desarrollo de nuevas tecnologías para administrar y monitorear el tratamiento ha permitido reducir la tasa de complicaciones y mejorar la calidad de vida de las personas con DM, la enfermedad aún no tiene cura. Los pacientes requieren administrarse múltiples inyecciones al día o sistemas de infusión continua de insulina para mantener niveles aceptables de glucemia. Y, a pesar de estos avances en los monitoreos y tratamientos intensivos, la mayoría no alcanza los objetivos metabólicos. La carga de vivir con DM es considerable para el paciente, la familia y la sociedad.

La autoinmunidad en la DM1 está determinada por factores genéticos y ambientales pobremente dilucidados. Los *Genome-wide association study* (GWAS) han implicado múltiples loci, con genes del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II como determinantes principales de la susceptibilidad. Sin embargo, el contexto celular preciso, a través del cual estos genes de susceptibilidad promueven la destrucción de las células  $\beta$ , no es enteramente comprendido. La incidencia de DM1 en niños pequeños aumenta demasiado rápido (el 2-3% por año) como para explicarla solo por el bagaje genético. Se necesitan ciertos factores ambientales que gatillen el sistema inmune y evolucionen a la enfermedad clínica.

En condiciones fisiológicas, la respuesta inmune solo se inicia contra antígenos exógenos (lo no propio) y se mantiene la tolerancia hacia antígenos propios. La inducción y el mantenimiento de la autotolerancia implican, centralmente, la selección tímica con depleción de los clones autorreactivos y, si aún después de esta eficiente selección negativa persisten linfocitos autorreactivos, existen mecanismos periféricos regulatorios de control permanente. La ruptura de este delicado equilibrio entre las células T autorreactivas y los linfocitos T reguladores contribuye a la aparición de las enfermedades autoinmunes.

La patogénesis de la DM1 resulta de una muy compleja interacción entre las células  $\beta$  pancreáticas y el sistema inmune innato y adaptativo. El mecanismo exacto que lleva a la pérdida de la tolerancia inmune es poco claro. No obstante, las infecciones virales, los factores nutricionales y el ambiente perinatal se han asociado con la enfermedad.

El primer paso del proceso de destrucción  $\beta$ -celular parece ser la presentación de péptidos derivados de la célula  $\beta$  (autoantígenos) a las células presentadoras de antígenos (macrófagos y células dendríticas) que activan a las células T helper CD4+ (Th). Estas se diferencian de Th1, que tienen un fenotipo proinflamatorio y productor de citoquinas, y son las encargadas de activar y reclutar otras células autorreactivas, como los linfocitos T citotóxicos CD8+ responsables de la lisis/apoptosis de las células  $\beta$ . A su vez, los linfocitos B producen autoanticuerpos contra las células  $\beta$  (ICA, GADA, IA2A, antiinsulina, anti-ZnT8), que resultan en biomarcadores útiles en la pesquisa de riesgo de progresión, especialmente cuando dos o más son positivos. Sin embargo, el mecanismo que induce y comienza la respuesta autoinmune no se conoce en su totalidad.

Más aún, las células  $\beta$  modifican sus antígenos frente a circunstancias de estrés, lo que genera modificaciones postranslacionales de sus proteínas (neoepitopes) que podrían explicar el porqué de la pérdida de la tolerancia.

Actualmente, a partir de estudios inmunohistopatológicos, se acepta que la DM1 es una condición de gran heterogeneidad en la que pueden reconocerse diferentes endotipos según la edad de comienzo, los mecanismos patogénicos, las características propias de las células  $\beta$  (subtipos de células  $\beta$  dentro del islote y factores de transcripción), las diferentes tasas de progresión, el *background* genético (HLA-DR3 y/o HLA-DR4), la presencia o no de variantes genéticas protectoras, la etnicidad, el número y actividad de las células  $\beta$  remanentes, etc.

La declinación de la función de la célula  $\beta$  con disminución de secreción de la insulina-péptido C ocurre desde antes del diagnóstico; no obstante, desde hace años, existe clara evidencia de la persistencia de secreción de péptido C durante muchos años en algún grupo de pacientes. En el *screening* de pacientes en el *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), el 48% de 1-5 años de duración de la enfermedad tuvo niveles de péptido C estimulado  $\geq 0,2$  nmol/l. Además, al menos un 50% de los individuos

en el *Joslin Medalist Study* con una duración de la enfermedad de 50 años o más, tenía niveles de péptido C en el rango mínimo (0,03-0,2 nmol/l) o sostenido (0,2 nmol/l). Este hallazgo demuestra algún nivel de heterogeneidad en la estructura del islote, con algunas subpoblaciones de células  $\beta$  protegidas de la destrucción inmune o capaces de sobrevivir en un ambiente de inflamación crónica.

La tasa de declinación del péptido C estimulado durante el primer año después del diagnóstico reportada en la literatura es altamente variable y depende de múltiples factores (edad de diagnóstico, grado de control metabólico, estado inmune basado en autoanticuerpos y IL-1Ra, genética, incluyendo HLA, gen de insulina y PTPN-22, y características individuales). Mantener algún grado de función de la célula  $\beta$  se asocia con la disminución de las complicaciones microvasculares (retinopatía y nefropatía) y, primordialmente, con menores tasas de hipoglucemia (principal limitante en los tratamientos).

El teplizumab (TPB) es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD3 que modifica la función de los linfocitos T, mediadores de la destrucción de las células  $\beta$ . Recientemente fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) luego de un pequeño estudio de fase 2, aleatorizado, doble ciego, sobre 76 familiares de primer grado de pacientes con DM1,  $\geq 8$  años de edad, con al menos dos autoanticuerpos positivos y disglucemia. El objetivo primario fue determinar el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el diagnóstico clínico de la DM1 en personas con alto riesgo de desarrollar la enfermedad. Con una media de seguimiento de 745 días, la tasa anualizada de debut diabético fue del 14,9%/año en el grupo TPB comparado con el 35,9% en los controles. El tiempo medio al diagnóstico fue de 48,4 meses en el grupo TPB versus 24,4 meses en el grupo placebo.

Los resultados del estudio son interesantes, aunque no deben subestimarse algunas consideraciones tomando en cuenta la gran heterogeneidad de la enfermedad descrita previamente. El ensayo demostró un retraso en el comienzo clínico de la enfermedad manifestado con una mayor preservación de los niveles de péptido C. Los efectos adversos se refieren como menores; sin embargo, es un ensayo pequeño, con un solo curso de 14 días de tratamiento. No obstante, en el análisis de subgrupos, las

respuestas al TPB fueron muy diferentes según la presencia de HLA-DR4 y la ausencia de HLA-DR3, la presencia o no de anticuerpos anti-zinc T8, y la respuesta inicial del péptido C en el test de tolerancia oral, lo que, en principio, requeriría de una caracterización inicial de los individuos por tratar y que, probablemente, haya una ventana óptima de tiempo para el tratamiento. La dosis ideal, la duración y la frecuencia necesaria del tratamiento deben ser determinadas. Hay datos de un estudio previo en el que 2/3 de los pacientes tratados con TPB desarrollaron anticuerpos contra la droga y se desconoce su significancia clínica. Aunque se refiere que los efectos adversos fueron leves y que la linfopenia se resolvió en promedio en 45 días, esta modulación del sistema inmune por TPB puede producir la reactivación de infecciones por citomegalovirus o Epstein-Barr, y principalmente en la población infantil se desconocen sus efectos a largo plazo. Además, falta evaluar su efecto en otros grupos raciales.

Recientemente se publicó un estudio que analizó los resultados del análisis de cinco ensayos de TPB y que mostró, en relación con el péptido C estimulado, que las diferencias entre los grupos de tratamiento y los controles fue de 0,08 nmol/l al año y 0,12 nmol/l durante el segundo año. Aún no hay datos en relación con la significancia clínica de esa diferencia.

Siempre resulta alentadora la expectativa de la aparición de potenciales tratamientos para la prevención y/o tratamiento de enfermedades crónicas que implican una carga tan alta para el paciente, la familia y la sociedad. El propósito de curar la enfermedad debe considerar la posibilidad de revertir o suprimir la autoinmunidad, además de restaurar la producción de insulina. Frente a la compleja heterogeneidad, y aún sin conocer en su totalidad cuál es el origen y el mecanismo de la pérdida de la tolerancia inmune, es necesario contar con más estudios que puedan definir mejor el balance entre los riesgos y los beneficios, e identificar a los potenciales respondedores que más probablemente puedan favorecerse con el desarrollo de medicinas de precisión.

**Dra. Miriam Tonietti**

*Médica Pediatra, especialista en Nutrición  
Hospital Infantil Dr. Ricardo Gutiérrez*

## BIBLIOGRAFÍA

- Herold KC, Bundy BN, Long SA, Bluestone JA, DiMeglio LA, Dufort MJ, Gitelman SE, Gottlieb PA, Krischer JP, Linsley PS, Marks JB, Moore W, Moran A, Rodriguez H, Russell WE, Schatz D, Skyler JS, Tsalikian E, Wherrett DK, Ziegler AG, Greenbaum CJ; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. An anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2019 Aug 15; 381(7):603-613. doi: 10.1056/NEJMoa1902226.
- Herold KC, Gitelman S, Gottlieb P, Knecht L, Raymond R, Ramos E. Teplizumab: a disease-modifying therapy for type 1 diabetes that preserves b-cell function. *Diabetes Care* 2023;46(10):1-9. doi: 10.2337/dc23-0675.
- Hollander NHM, Roep BO. From disease and patient heterogeneity to precision medicine in type 1 diabetes. *Front Med* 2022;9:932086. doi: 10.3389/fmed.2022.932086.
- Palmer JP. MD C-peptide in the natural history of type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2009 May;25(4):325-328. doi:10.1002/dmrr.943.