

Monodosis

EL TRASPLANTE DE ISLOTES PANCREÁTICOS, POSIBLE TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad provocada por la destrucción de las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas. Estas células son productoras de insulina, por lo que su destrucción provoca un tipo de diabetes que por lo general aparece en épocas tempranas de la vida (casi siempre antes de los 30 años) y requiere de la administración crónica de insulina con el objetivo de mantener la glucemia dentro de unos niveles determinados, similares a los de una persona sin diabetes. No obstante, el control de la glucemia en un paciente concreto puede ser complejo debido a la variabilidad de la ingesta de hidratos de carbono, con el consiguiente riesgo de eventos de hipo o hiperglucemias, e implica la administración por vía subcutánea de al menos una dosis diaria de insulina.

Aunque por ahora no existe un tratamiento curativo para la DM1 (tampoco para el tipo 2), este es el propósito de un equipo de investigadores que recientemente ha publicado los resultados de un estudio piloto en el que se ha llevado a cabo un trasplante alogénico de islotes de Langerhans procedentes de un paciente de DM1 en ratones humanizados. Dado que este procedimiento es altamente inmunogénico y puede requerir de una importante inmunosupresión para evitar el rechazo al injerto, se utilizó la tecnología CRISPR¹ para eliminar

el reconocimiento por el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I y II. Las células también fueron editadas para que sobreexpresaran el receptor CD47, de modo que en caso de toxicidad pudieran ser eliminadas rápidamente mediante la administración de un anticuerpo monoclonal selectivo.

En los ratones humanizados se indujo la diabetes con estreptozocina, alcanzando niveles de glucemia en ayunas superiores a 400 mg/dl. Tras la infusión de las células modificadas se produjo un injerto exitoso, sin evidencia de rechazo ni reacciones de autoinmunidad, de modo que a las dos semanas los niveles de glucemia se normalizaron en los ratones trasplantados utilizando esta estrategia.

Dado que se trata de un estudio en modelos animales, su utilidad clínica real es por ahora simplemente una hipótesis. Sin embargo, presenta un gran interés debido a que puede suponer una estrategia curativa de una enfermedad que afecta a decenas de millones de personas en todo el mundo. Además, desde el punto de vista del avance científico, este estudio es una nueva muestra de las amplias posibilidades terapéuticas de la edición genética basada en CRISPR.

Hu X, Gattis C, Olroyd AG, Frier AM, White K, Young C et al. Human hypoimmune primary pancreatic islets avoid rejection and autoimmunity and alleviate diabetes in allogeneic humanized mice. *Sci Transl Med.* 2023; 15(691): eadg5794. DOI: 10.1126/scitranslmed.adg5794.

MODIFICAR LA MICROBIOTA PARA LUCHAR CONTRA LA INFECCIÓN RECURRENTE POR *C. DIFFICILE*

La infección por *Clostridioides difficile* es la causa principal en todo el mundo de colitis pseudomembranosa, una enfermedad caracterizada por una reacción inflamatoria del colon potencialmente muy grave, que se acompaña de diarrea, dolor abdominal y fiebre. La mortalidad de la enfermedad se ha estimado en un 6-30% y, en aquellos que sobreviven, la tasa de recurrencia es elevada debido a la dificultad de erradicación con antibióticos y también a que estos contribuyen a alterar la microbiota normal, favoreciendo de este modo la colonización por *C. difficile*. El tratamiento habitual ha consistido en el empleo de antibióticos glucopeptídicos como teicoplanina y, sobre todo, vancomicina. Más recientemente se han introducido el antibiótico macrocíclico fidaxomicina, con efecto bactericida, y el anticuerpo monoclonal bezlotoxumab, que neutraliza la actividad de la toxina B de la bacteria y previene las recurrencias.

Además de la introducción de nuevos antibióticos y fármacos selectivos, el conocimiento sobre las consecuencias que una alteración de la microbiota puede tener sobre numerosos aspectos de la salud ha propiciado avances dirigidos a modificar la población bacteriana intestinal con un propósito terapéutico. Así, recientemente se han publicado los resultados de un ensayo de fase 2 en el que se utilizó una combinación de clos-

¹ CRISPR (del inglés *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*) es una técnica de edición génica basada en un sistema que permite a las bacterias defenderse del ataque de un virus. Su utilidad clínica radica en que permite reconocer secuencias específicas del ADN asociadas a una enfermedad o a un proceso que se desea modificar y eliminarlas.