

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.

tridios comensales con el objetivo de prevenir la infección recurrente por *C. difficile*. Aunque con una muestra reducida (29 pacientes recibieron una dosis alta; 27, una dosis baja; y 22, placebo), tras su administración oral durante 14 días, los resultados a los 2 meses apuntan a un menor riesgo de recurrencia al usar la dosis más elevada, con un 14% de pacientes que volvieron a presentar infección, frente al 37% de los tratados con la dosis más baja y al 46% de los que recibieron placebo.

También se han divulgado los resultados de una revisión de la Cochrane en la que se han analizado los efectos del trasplante de microbiota fecal de donantes para el tratamiento de la infección por *C. difficile*. En este análisis se incluyeron 6 estudios que sumaron 320 participantes adultos inmunocompetentes y cuyos resultados indican un aumento significativo de la probabilidad de resolución de la infección (RR: 1,92; $p=0,02$) al emplear esta estrategia terapéutica, así como una posible reducción del riesgo de eventos adversos graves y de la mortalidad por cualquier causa, pero con un resultado estadísticamente no significativo respecto a estas variables, probablemente debido al bajo número de eventos.

Teniendo en cuenta el impacto que los desequilibrios de la microbiota intestinal –también llamados disbiosis– ejercen sobre numerosos factores que afectan a la salud, la introducción de terapias que no solo no contribuyan a una mayor alteración de la población bacteriana intestinal (como ocurre con los antibióticos), sino que precisamente ejerzan su efecto terapéutico a través de la colonización con microorganismos comensales no patogénicos, es una alternativa cada vez más explorada y cuyas aplicaciones potenciales están todavía por dilucidar.

Louie T, Golan Y, Khanna S, Bobilev D, Erpel-ding N, Fratazzi C et al. VE303, a Defined Bacterial Consortium, for Prevention of Recurrent *Clostridioides difficile* Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023; 329(16): 1356-66. DOI: 10.1001/jama.2023.4314.

Minkoff NZ, Aslam S, Medina M, Tanner-Smith EE, Zackular JP, Acra S et al. Fecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent *Clostridioides difficile* (*Clostridium difficile*). *Cochrane Database Syst Rev*. 2023; 4(4): CD013871. DOI: 10.1002/14651858.CD013871.pub2.

¿INFLUYE LA DIETA MEDITERRÁNEA EN LA RESPUESTA A LA INMUNOTERAPIA DEL CÁNCER?

La dieta mediterránea, basada en el consumo de productos vegetales, carnes y pescados frescos, cereales integrales y en el aceite de oliva como principal grasa de adición, ha sido considerada tradicionalmente un paradigma de dieta saludable y equilibrada. La riqueza nutricional de esta dieta se ha asociado con un correcto funcionamiento de los distintos órganos y sistemas y con un buen estado de salud general.

Además, la adherencia a la dieta mediterránea podría asociarse a una mejor respuesta a determinados tratamientos. El estudio de esta hipótesis ha sido el propósito de un equipo de investigadores que ha analizado la relación entre la dieta mediterránea y la eficacia del tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunitario (IPCI) –concretamente, con anticuerpos monoclonales frente a PD-1 (como pembrolizumab o nivolumab, entre otros)– en pacientes con melanoma avanzado. Para ello, se realizó una encuesta a los pacientes con el objetivo de conocer sus patrones alimentarios y analizar en qué medida estos se ajustaban a los de una dieta mediterránea.

Este estudio multicéntrico de cohortes enroló a 91 pacientes que no habían sido previamente tratados con ningún IPCI. Tras 12 meses recibiendo inmunoterapia con un IPCI, los resultados del estudio apuntan a una asociación entre el ajuste a patrones alimentarios propios de la dieta mediterránea (como un alto consumo de cereales integrales, pescado, frutos secos, frutas y verduras) y la probabilidad de respuesta al tratamiento en términos de tasa de respuesta global (TRG: 0,77; $p=0,02$). La probabilidad de supervivencia libre de progresión a los 12 meses también se vio asociada de forma positiva con la dieta mediterránea (SLP: 0,74; $p=0,01$). De hecho, se pudo encontrar una relación lineal entre el grado de adherencia a la dieta mediterránea y una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento y de SLP. Entre las limitaciones de este estudio destacan el reducido tamaño muestral y el hecho de haber utilizado cuestionarios de consumo de alimentos distintos para los dos países en los que se llevó a cabo (Reino Unido y Países Bajos).

Si bien los beneficios para la salud de la dieta mediterránea están ampliamente constatados, su relación con la respuesta al tratamiento antineoplásicos requiere de datos más amplios para poder extraer conclusiones sólidas y realizar recomendaciones, pero los hallazgos citados respaldan la posibilidad de que la riqueza de nutrientes derivados de esta dieta pueda tener un efecto positivo, en lo que constituye una hipótesis que merece la pena seguir explorando.

Bolte LA, Lee KA, Björk JR, Leeming ER, Campmans-Kuijpers MJE, de Haan JJ et al. Association of a Mediterranean Diet With Outcomes for Patients Treated With Immune Checkpoint Blockade for Advanced Melanoma. *JAMA Oncol*. 2023; e227753. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.7753.