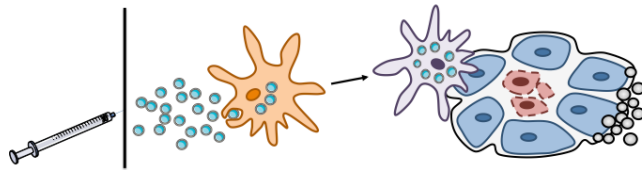


2017-2018. Avances del proyecto

Terapia contra la autoinmunidad para la prevención y la curación de la diabetes tipo 1. Nanopartículas tipo liposoma que re-educan el sistema inmunológico para permitir la regeneración de las células beta.



Investigador principal:

Marta Vives-Pi
Inmunología de la Diabetes
Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol
08916 Badalona. Barcelona

1-10-2018

1. Introducción

La diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) está causada por un error del sistema inmunitario, que destruye las células beta que producen insulina. Las causas de este proceso, llamado autoinmunidad, se desconocen. La autoinmunidad es crónica, ya que a lo largo de la enfermedad se generan nuevas células beta y el sistema inmunitario las va destruyendo. La incidencia de DMT1 está aumentando, especialmente en niños pequeños, y urge encontrar una solución. Para mantener las células beta y favorecer su regeneración, es imprescindible detener la autoinmunidad. En abril de 2017 tuvimos el privilegio de participar en el I Congreso de DiabetesCero y de que nuestro proyecto fuera premiado.

2. Avances 2017-2018

Nuestro proyecto se centra en detener la autoinmunidad contra las células beta mediante unas diminutas partículas diseñadas por nuestro grupo -llamadas **liposomas**- capaces de detener la autoinmunidad y prevenir la DMT1 en ratones. La terapia actúa mediante unas células del sistema inmunitario llamadas **dendríticas**, que 'desactivan' la destrucción re-educando al sistema inmunitario. El objetivo del proyecto original era determinar el efecto de la inmunoterapia en células de **pacientes pediátricos** en distintas fases de la enfermedad e identificar nuevas moléculas relacionadas con las etapas de la autoinmunidad (**biomarcadores**) en diferentes etapas de la DMT1.

2.1 Pacientes. Se seleccionó un grupo de pacientes del Servicio de Pediatría del Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona para participar en el estudio. Tras informar al paciente y a la familia y obtener el consentimiento informado, se extrajo una pequeña muestra de sangre de la que se aisló suero y células del sistema inmunitario.

2.2 Efecto de la inmunoterapia. Las células dendríticas de 33 pacientes con DMT1 (edad 4-18 años, 50% niñas 50% niños, evolución de la enfermedad 0-12 años) se cultivaron *in vitro* con liposomas. Las células dendríticas de los pacientes recién diagnosticados capturan los liposomas más rápidamente que los pacientes de mayor evolución (desde 6 meses hasta 12 años de progresión), es decir, a mayor progreso de la DMT1, menor velocidad (Figura 1).

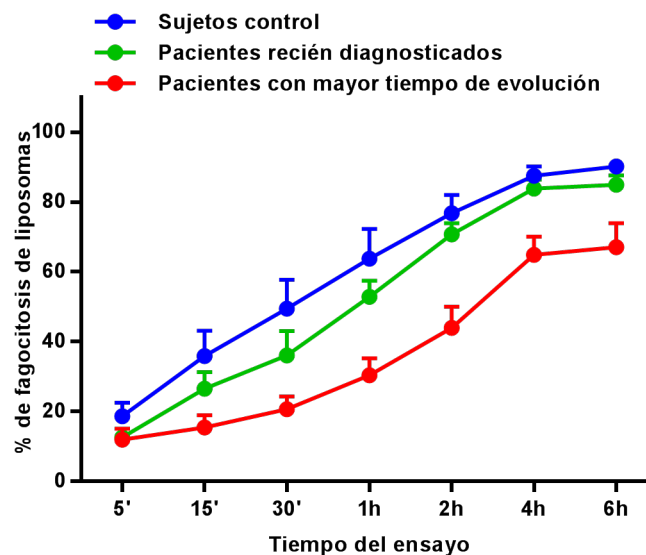


Figura 1. Grado de captura de los liposomas por parte de las células dendríticas de pacientes pediátricos (4-18 años) con DMT1 recién diagnosticada (verde) o con DMT1 de 6 meses a 12 años de evolución de la enfermedad (rojo) y controles (azul). A las 3 horas, las células dendríticas de todos los individuos superan el 50% de captura de liposomas.

Sin embargo, el efecto que tienen los liposomas en las células dendríticas es inmunomodulador y es el mismo independientemente de la evolución de la enfermedad, de manera similar a lo observado en adultos. Son muy buenas noticias, ya que los resultados apuntan a que el sistema inmunitario podría ser re-educado para tolerar a las células beta en cualquier momento de la DMT1. Se confirma pues que las células de los pacientes pediátricos responden a los liposomas de la misma forma que los adultos.

2.3. Etapas de la enfermedad y biomarcadores. Por otra parte, hemos analizado una muestra de sangre y suero de 52 pacientes con DMT1 (edad 4-13 años, 50% niños 50% niñas, evolución de la enfermedad 0-2 años) desde el momento del diagnóstico (debut) hasta los dos años posteriores. Las distintas fases de la DMT1 afectan tanto al estado inmunológico como metabólico de la misma, pero en la actualidad no se conocen prácticamente biomarcadores para clasificar estas etapas. El estudio ha identificado una molécula (betatrofina) incrementada en todas las fases de la enfermedad, y un biomarcador (citocina) disminuido durante la luna de miel (en inglés, *honeymoon*). Al mismo tiempo, se han caracterizado las variaciones de células reguladoras del sistema inmunitario en distintas etapas de la DMT1. Los resultados reflejan las oscilaciones de la autoinmunidad durante los primeros años de la enfermedad y pueden ayudarnos a mejorar el momento de intervención en los ensayos clínicos. Además, los biomarcadores específicos de las etapas de la enfermedad pueden tener un carácter predictivo o pronóstico. Por estas razones es necesario identificar más biomarcadores en la fase de luna de miel y otras etapas de la DMT1.

2.4 Conclusiones. Gracias al apoyo y generosidad de DiabetesCero, hemos demostrado que la estrategia para detener la autoinmunidad en DMT1 (demostrada previamente *in vitro* en adultos) funciona de manera similar en pacientes pediátricos. Aunque la captura es más rápida al diagnóstico, los liposomas son capaces de re-educar a las células dendríticas para que se detenga la autoinmunidad en cualquier momento de la DMT1. Además, la identificación de biomarcadores característicos de las etapas de la DMT1 contribuirán a identificar el momento óptimo para administrar las terapias en desarrollo en un futuro.

3. Comunicaciones a congresos y publicaciones resultantes

Congresos

- Rodríguez-Fernandez S, Murillo M, Fonolleda M, Villalba A, Vazquez F, Bel J, Vives-Pi M. Sustained spontaneous partial remission in a pediatric patient with type 1 diabetes. XI Congreso de la Societat Catalana d'Immunologia. Barcelona, Noviembre 2017
- Vives-Pi M. Conferencia invitada. Immunotherapy and nanomedicine. Translational research for autoimmune diseases. ICN2 Severo Ochoa International Conference. Palau de la Música, Barcelona, Febrero 2018
- Rodríguez-Fernandez S, Pujol-Autonell I, Perna-Barrull D, Cano-Sarabia M, Villalba A, Aguilera E, Vázquez F, Verdaguer J, MasPOCH D, Vives-Pi M. Phosphatidylserine-Liposomes Promote Tolerogenic Features on Dendritic Cells in Human Type 1 Diabetes by Apoptotic Mimicry. Reunión Grupo de Trabajo Islotes. XXIX Congreso de la SED. Oviedo, Abril 2018
- M. Vives-Pi. Conferencia invitada. ' Immunotherapy and nanomedicine. Liposomes mimicking apoptotic cells restore self-tolerance in autoimmune diseases. Symposium: Immunoregulation. XII Congress of the Latin American Association of Immunology / XXIII Congress of the Mexican Society for Immunology. Cancún, México, Mayo 2018
- Bosch L, Villalba A, Murillo M, Fonolleda M, Vázquez F, Rodríguez-Fernández S, Bel J, Vives-Pi M. Betatrofina como nuevo biomarcador de Diabetes Mellitus tipo 1 en pediatría. 40º Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Bilbao, Mayo 2018
- Villalba, M. Murillo, M. Fonolleda, F. Vázquez, S. Rodríguez-Fernández, J. Bel, M. Vives-Pi. Betatrophin as a new biomarker of Type 1 Diabetes Mellitus in Paediatrics. 57th ESPE 2018 Meeting. Atenas, Grecia, Septiembre 2018
- Rodríguez-Fernandez S, Perna-Barrull D, Pujol-Autonell I, Cano-Sarabia M, Vázquez F, Murillo M, Villalba A, Aguilera E, Bel J, Verdaguer J, MasPOCH D, Vives-Pi M. Lessons from Apoptotic Mimicry: Induction of Tolerance in Dendritic Cells from Adult and Paediatric Patients with Type 1 Diabetes by Liposomes. Immunology of Diabetes Society 2018. Londres, UK, Octubre 2018

Publicaciones relacionadas

- Murillo M, Fonolleda M, Bosch L, Rodríguez-Fernandez S, Vazquez F, Bel J, Vives-Pi M. Sustained Spontaneous Partial Remission in a Pediatric Patient with Type 1 Diabetes. J Clin Transl Endocr. Case Report 6:11-13, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jecr.2017.09.001>

- Rodriguez-Fernandez S, Pujol-Autonell I, Brianso F, Perna-Barrull D, Cano-Sarabia M, Garcia-Jimeno S, Villalba A, Sanchez A, Aguilera E, Vázquez F, Verdaguer J, MasPOCH D, Vives-Pi M. Phosphatidylserine-Liposomes Promote Tolerogenic Features on Dendritic Cells in Human Type 1 Diabetes by apoptotic Mimicry. *Frontiers in Immunology* 9:253, 2018
- Villalba A, Fonolleda M, Murillo M, Rodriguez-Fernandez S, Ampudia RM, Perna-Barrull D, Raina MB, Sanchez-Quirant B, Planas R, Teniente-Serra A, Bel J, Vives-Pi M. TGF-beta and regulatory lymphocyte subsets are biomarkers for partial remission and early stages of pediatric type 1 diabetes. *Pediatr Diab*, submitted (Oct 2018)



Imagen de integrantes del grupo Inmunología de la Diabetes en el laboratorio del Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol de Badalona (Junio 2018).