

En modelo murino y siguiendo el protocolo de Edmonton

## El HGF mejora el trasplante de islotes de páncreas

Adolfo García-Ocaña e Irene Cozar-Castellano, de la Universidad de Pittsburgh, han explicado a DM la ventaja de añadir el factor de crecimiento hepático (HGF) a los islotes pancreáticos que se trasplantan en diabetes tipo 1. Los resultados del trabajo, efectuado en ratones, se publican en el último número de *Endocrinology*.

CLARA SIMON

Los únicos tratamientos que reducen eficazmente los niveles de glucosa en sangre en pacientes con diabetes tipo 1 son la terapia intensiva con insulina y el trasplante de páncreas o de islotes pancreáticos. El trasplante de islotes es más sencillo y con menor riesgo. Sin embargo, hasta el año 2000, los resultados en los estudios clínicos habían sido decepcionantes.

En 2000, los estudios clínicos realizados en la Universidad de Alberta, en Edmonton, Canadá, demostraron que el trasplante de islotes podía constituir una alternativa para la diabetes tipo 1. Dicho grupo utilizó un método mejorado de aislamiento de islotes y un régimen inmunosupresor sin glucocorticoides. Como contrapartida, el denominado protocolo de Edmonton presenta el inconveniente de que un mismo paciente necesita los islotes de 2 a 4 donantes pancreáticos.

### Soluciones

Por eso, se están llevando a cabo diferentes aproximaciones para subsanar estos problemas, como pueden ser la generación de cultivos continuos de células humanas productoras de insulina, la identificación de células progenitoras pancreáticas o células madre que puedan generar las beta pancreáticas, la mejora del aislamiento de islotes, la utilización de terapias inmunosupresoras alternativas y el empleo de terapia génica *ex vivo* en los islotes para mejorar su función, proliferación y supervivencia en el trasplante.

El equipo de Andrew Stewart, del Departamento de Endocrinología de la Universidad de Pittsburgh, está trabajando en esta últi-

ma aproximación mediante la utilización de terapia génica con factores de crecimiento que sean capaces de mejorar tanto la función, como la proliferación y la supervivencia de los islotes tras el trasplante. "La técnica de terapia génica *ex vivo* en islotes la realizamos introduciendo el gen del factor de crecimiento deseado en las células del islote mediante vectores adenovirales que son fáciles de producir, no se insertan en el ADN genómico de los islotes y pueden transferir un número alto de copias del gen deseado a un número elevado de células en el islote sin producir daño en él", han explicado a DM Irene Cozar-Castellano y Adolfo García-Ocaña, del equipo de Stewart.

Los estudios previos llevados a cabo en el citado laboratorio utilizando dicha técnica han demostrado que el factor de crecimiento hepático (HGF, en siglas en inglés) mejora el trasplante de islotes en ratones. Así, "cuando trasplantamos ratones inmunoincompetentes diabéticos con una dosis mínima de islotes, los niveles de glucosa en sangre no se normalizaron. Sin

embargo, cuando trasplantamos la misma cantidad de islotes previamente tratados con HGF, utilizando terapia génica *ex vivo*, los islotes normalizaron los valores de glucosa y sobrevivieron en la zona del implante durante las ocho semanas del estudio".

En el ensayo, que se publica en el último número de *Endocrinology*, se ha utilizado la misma técnica de terapia génica *ex vivo* en islotes de una cepa de rata y se han trasplantado a través de la vena porta en ratas de distinta cepa que se habían tratado con las mismas dosis de inmunosupresores empleadas en el protocolo de Edmonton.

De hecho, los niveles de inmunosupresores en la sangre de los animales son similares a los de los pacientes trasplantados con islotes y tratados con los inmunosupresores. A diferencia de los estudios con ratones inmunoincompetentes, las condiciones utilizadas en los trasplantes en ratas se asemejan más a las condiciones en humanos: trasplante allogénico (de una cepa en otra cepa), a través de la vena porta, con las mismas dosis de inmunosu-



### Pasos del proceso

Las imágenes corresponden a distintos momentos del trasplante de islotes pancreáticos, teniendo en cuenta el protocolo de Edmonton, y en meses después de la intervención. Los primeros trabajos con dicha técnica de implante de islotes pancreáticos los iniciaron en octubre de 2000 especialistas de la Universidad de Alberta, en Canadá, en diversos modelos de experimentación animal antes de comenzar los ensayos en humanos.



presores y durante largo tiempo, aproximadamente seis meses.

Cozar y García Ocaña han recordado que seis meses en la vida de una rata corresponden a 25 años en humanos.

Del trabajo se desprende que los islotes de rata tratados mediante terapia génica con HGF son capaces de reducir los niveles de glucosa en sangre en las ratas diabéticas trasplantadas durante esos seis meses, mientras que la misma cantidad de islotes normales no son capaces de disminuir la hiperglucemia.

Los resultados confirman lo que se había observado previamente en ratones,

"pero se trata de un sistema de trasplante más parecido al de humanos. El HGF también ha aumentado la supervivencia de los islotes en el hígado de las ratas trasplantadas".

### Resultados distintos

El grupo control de ratas tratadas con los inmunosupresores empleados en el protocolo de Edmonton desarrolló inicialmente resistencia a la insulina y con el tiempo las células beta pancreáticas fallaron e indujeron diabetes. Los resultados son diferentes a los observados en pacientes trasplantados con islotes, ya que un alto porcentaje presenta niveles normales de

glucosa en sangre. Dicha diferencia se podría deber a la forma de administración de los medicamentos (intramuscular y subcutánea en la rata, oral en humanos) o a que los resultados obtenidos son específicos de la rata.

Una hipótesis es que el tratamiento inmunosupresor puede dañar los islotes trasplantados y por eso se necesitan más para mantener niveles de glucosa. "Nuestros resultados indican que la terapia génica con HGF *ex vivo* puede ser una aplicación terapéutica en el trasplante de islotes pancreáticos".

■ (*Endocrinology* 2004; 145: 467-474).

### DATOS PROMETEDORES

El equipo de James Shapiro, de la Universidad de Alberta, en Canadá, tiene en marcha un estudio multicéntrico que incluye a 36 pacientes sometidos a trasplante de islotes pancreáticos con el protocolo de Edmonton (ver DM del 5-VI-03). Por el momento, la tasa de éxito varía en función de que se haya seguido el protocolo de Edmonton, que se lleva a cabo en la Universidad de Alberta. Así, nueve de los diez pacientes tratados con el régimen inmunosupresor de Shapiro, donde no se incluyen corticosteroides, prescindían de sus inyecciones de insulina, lo que supone el 90 por ciento de éxito. Por su parte, sólo tres de los trece pacientes tratados en otros centros, lo que supone un 23 por ciento, obtuvieron beneficios similares a los del grupo de Shapiro.