

Predicción, Prevención y Tratamiento de la Diabetes Mellitus

Bernat Soria, MD, PhD

CABIMER (Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa)

C/ Américo Vespucio s/n, Isla de la Cartuja, 41092 Sevilla

bernat.soria@cabimer.es



*Cartuja 93- Parque Científico y Tecnológico
Seville (España)*

***La Diabetes tipo 1
es una
Enfermedad Autoinmune
(¿y/o Inflamatoria?)***



Diabetes tipo 1

Disminución masa celular β

Genetica

Estímulos

Cambios Sist Immune

Ataque Sist Immune

Anticuerpos

Síntomas

Masa celular β

100%

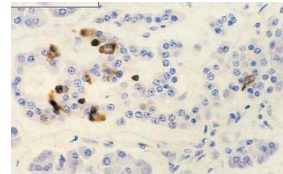
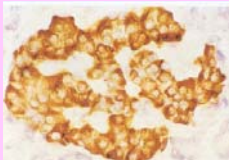
10%

Medio Ambiente

Prediabetes

Diabetes

Tiempo



Type 1 DM

Predicción

Prevención

¿ Podemos detener la destrucción de células beta ?

Terapia Celular

Prediabetes

Diabetes

"Luna de Miel"

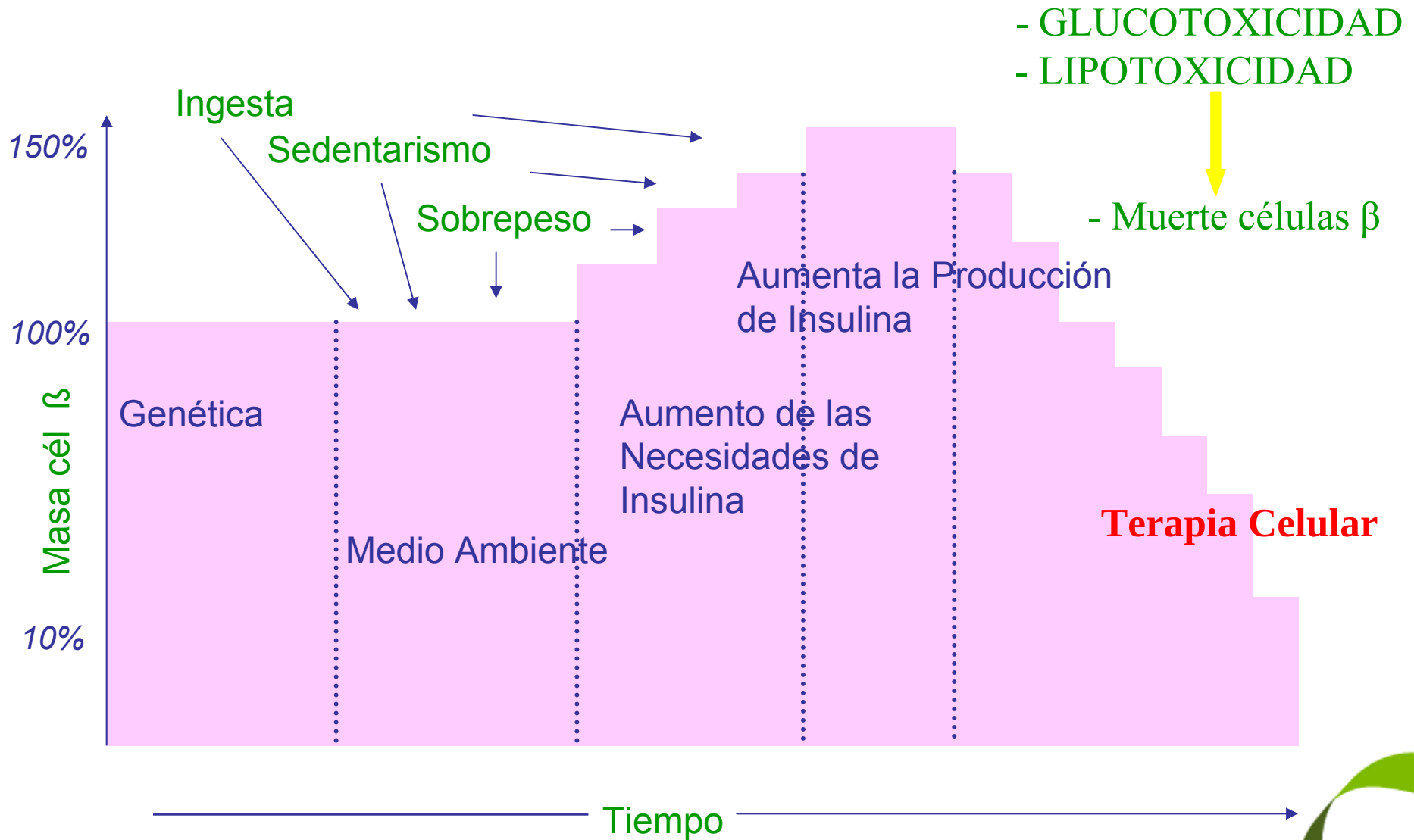
PREDICCIÓN: Díficil
PREVENCIÓN: Fácil

Fácil
Difícil

***La Diabetes Mellitus tipo 2
es una
Enfermedad ligada al
Estilo de Vida***



Diabetes tipo 2



Las complicaciones de la DM son similares en ambos tipos

- Retinopatía
- Nefropatía
- Riesgo Cardiovascular
- Píe Diabético
- Neuropatía

TERAPIA INTENSIVA CON INSULINA →

Disminuyen las complicaciones, pero aumenta los períodos hipoglicémicos

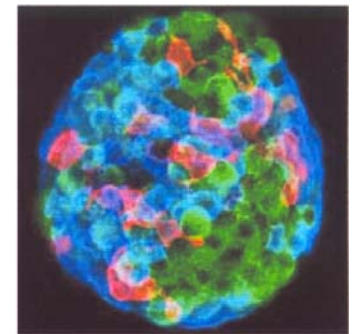
Control Fisiológico: Islotes Pancreáticos



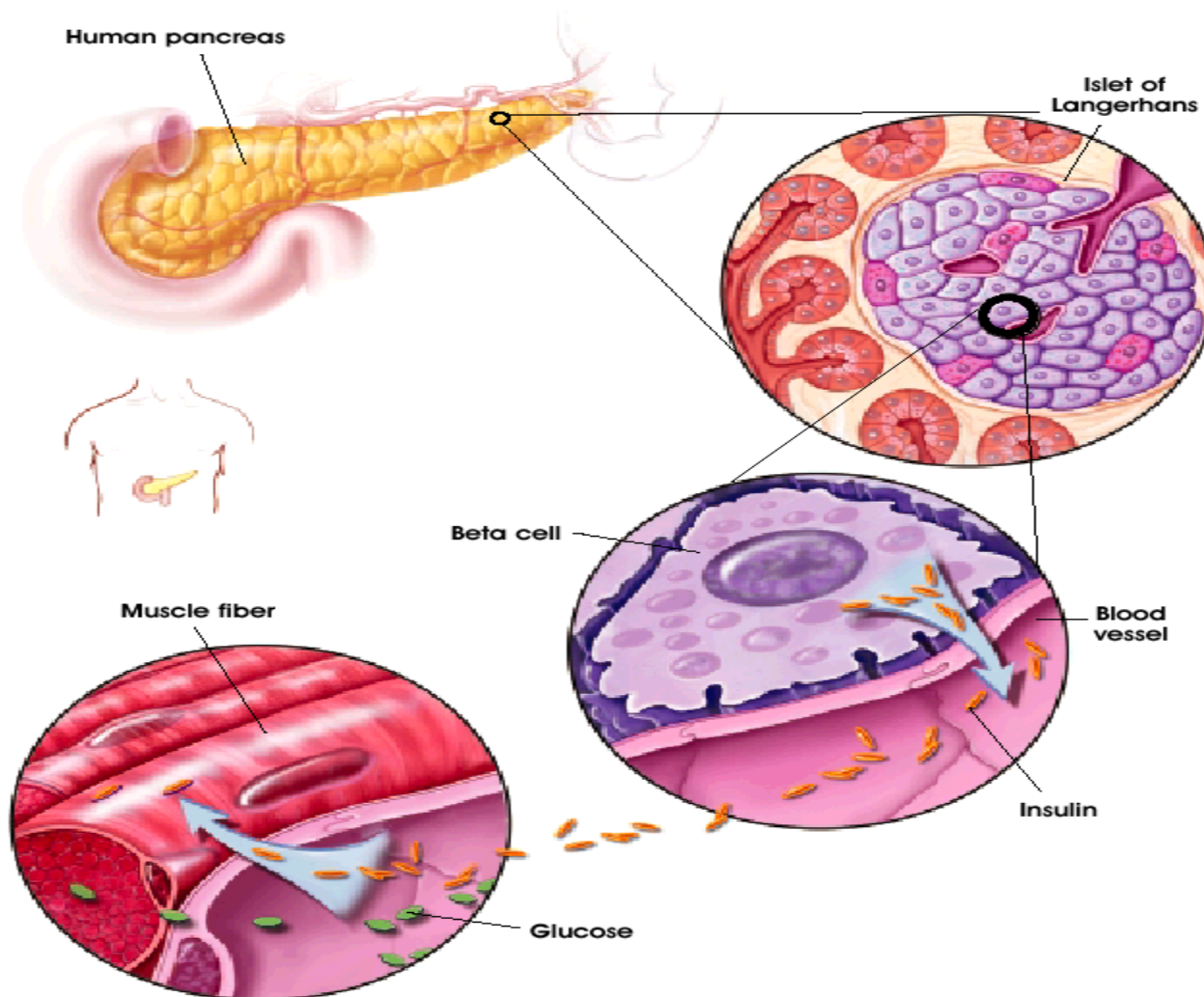
Los Islotes Pancreáticos son Microórganos

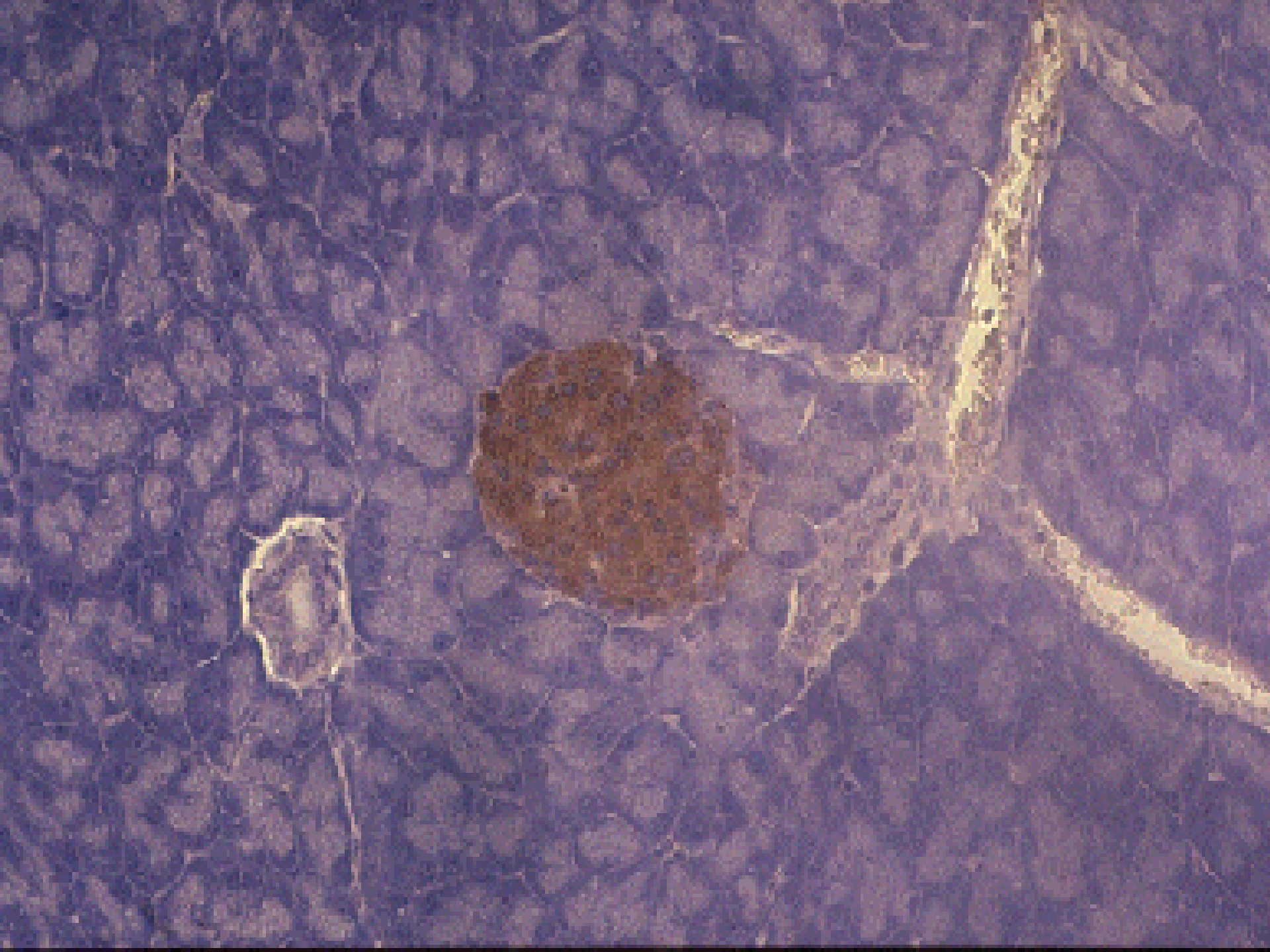
~1.000.000

islotes / páncreas



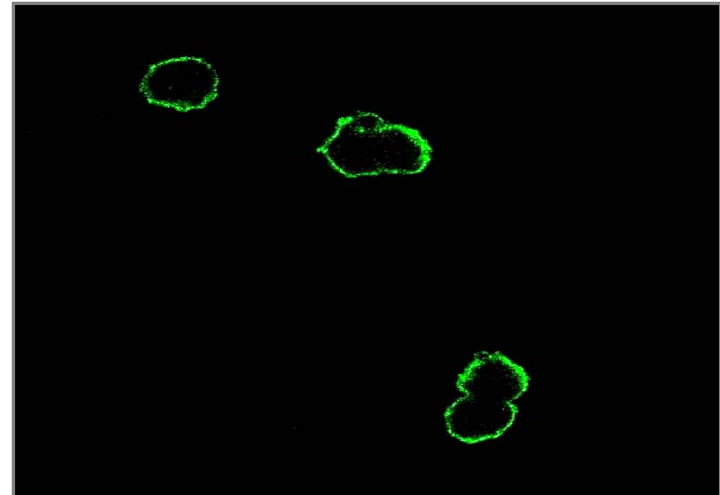
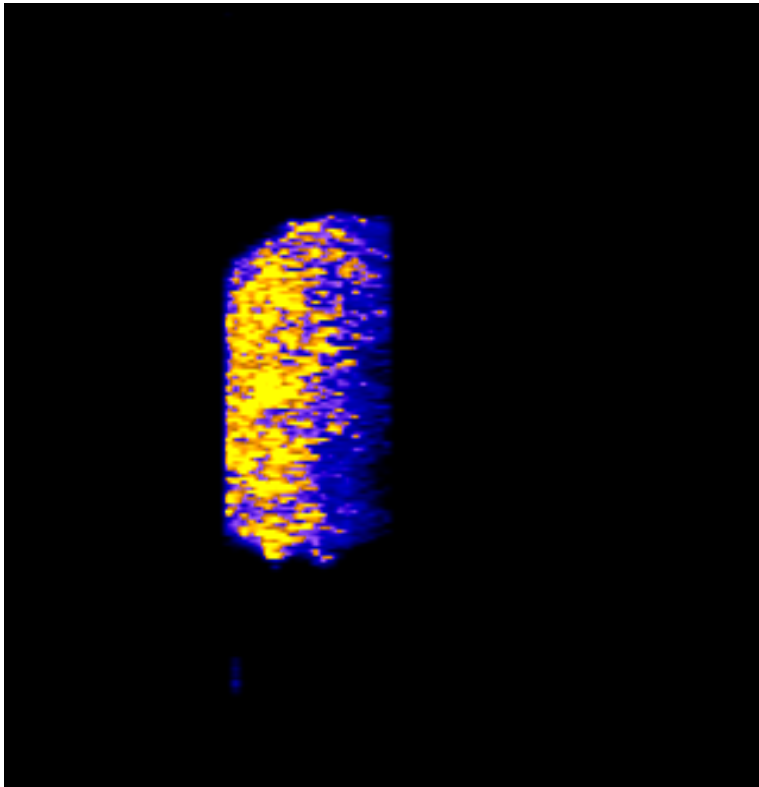
Cél β (65-90%)
Cél α (15-20%)
Cél δ (3-10%)





Receptores para Estrógenos en Células Beta

- *cGMP regulation of K_{ATP} channel*
- *CREB phosphorylation*



FASEB J 12:1341-1348, 1998

J Physiol 521: 397-407, 1999

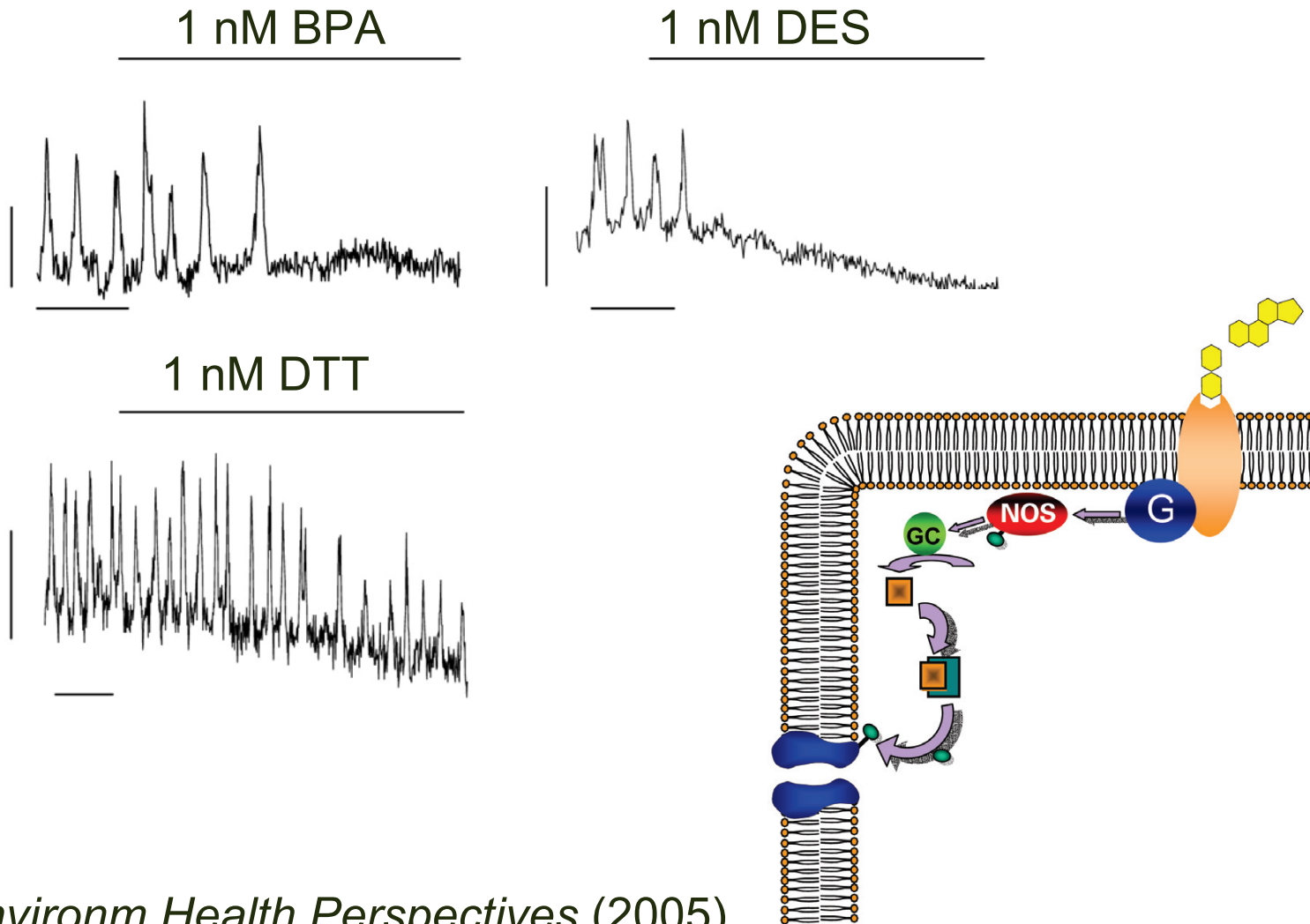
PNAS 97: 11603-11608, 2000

Trends Pharmacol Sci 22: 597-599

Mol Endocrinol 16:497-505, 2002

FASEB J 16: 1671-1673, 2002

Xenoestrógenos sobre célula α



Environm Health Perspectives (2005)
113: 969-977

- ***Predicción***
- ***Prevención***
- ***Tratamiento***



Predicción (1)

Riesgo de padecer diabetes tipo 1

- *Familiares (1/20): 5-10% del total (Factores Genéticos)*
- *No familiares de diabético (1/300): 90% del total (Factores ambientales)*

Genética

a. HLA: tipo 1

b. DECODE GENETICS: tipo 2

Predicción (2)

Ambiente: **DIPP** , **TEDDY** (Environmental Triggers)

- *DIPP: Diabetes Prevention and Prediction Project*
- *TEDDY: Environmental Determinants of Diabetes in the Young*

- a. *Proteínas leche vaca*
- b. *Toxinas (nitrosamina)*
- c. *Virus: Paperas, rubeola, citomegalovirus, coxsackie B4*

Anticuerpos:

- a. *Tipo 1: ICA, IAA, GAD, etc*

Prevención (1)

1. Tipo 1:

- Si es Autoinmune:
 - Anti-CD3 (NEJM);
 - Target CD8+ y epítomos célula beta
- Si es Inflamatoria:
 - Target mediadores de inflamación (citokinas, ROS, etc)
- Si tiene un origen viral (Coxsackie): Vacunas

Reducir Factores Ambientales

Hipótesis “higiene” (Bach, NEJM)

Disminuir la Inflamación: omega-3, estatinas, etc

Disminuir permeabilidad intestinal: butirato

Insulina oral...

2. Tipo 2: Estilo de vida

2. Diagnóstico Precoz (Veralight)

Prevención (2)

- *Necesidad de Estudios Piloto*
- *Combinación de agentes (como en SIDA)*
 - *Ácidos grasos omega-3*
 - *Butirato*
 - *Insulina Oral*
 - *etc*



Terapia Celular

- a. Trasplante de Islotes***
- b. Terapia con Células Madre***
 - i. Células Madre Embrionarias***
 - ii. Células Madre Adultas***
- c. Regeneración Pancreática***



DIABETES MELLITUS:

La Terapia Celular FUNCIONA

Protocolo de Edmonton:

(NEJM 343: 230, 2000): 2-3 donantes/ paciente

- 10.000 islotes/kg
(800.000 islotes): 2 donantes, x 2 infusiones*
- Hígado*
- Inmunosupresión
(tacrolimus, sirolimus, daczimulab)*

RESULTS:

- 1. Independencia de Insulina*
 - 80-90 % libres de insulina > 12 meses*
 - 50-60 % libres de insulina > 12 meses*
 - 10-15% libres de insulina > 12 meses*
- 2. Cesan las complicaciones y la inestabilidad*
- 3. Aumenta la calidad de vida*

Nuevos protocolos: mejoran resultados

Limitaciones en el Trasplante de Islotes

- ***Número de Donantes***
 - *Estimación de necesidades*
 - ***Anatomía:*** 10^6 islotes/pancreas y 1000-2000 cél/islote = 1-2.000 millones células
 - ***Clínica:*** 10.000 islotes/kg = 700 to 800.000 islotes
 - ***España:*** nº 1 donación órganos (35-36 donantes/millon/año): 1/1000 o 1/10.000 pacientes
- ***Necesidad de Inmunosupresión***

Soria et al (2008) ***An Opportunity for Stem Cells ?***
Cells Tissues Organs 188(1-2): 70-77



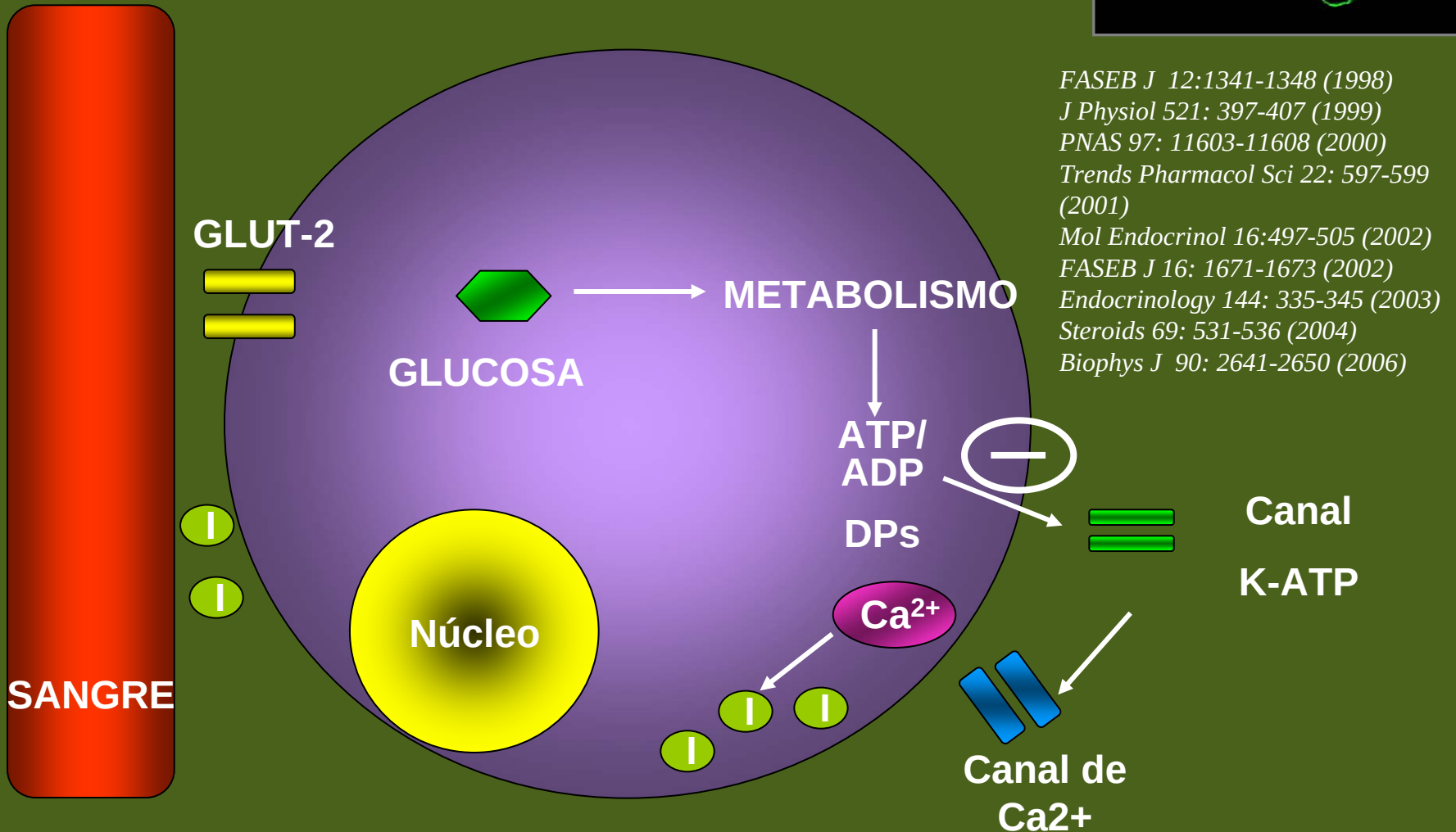
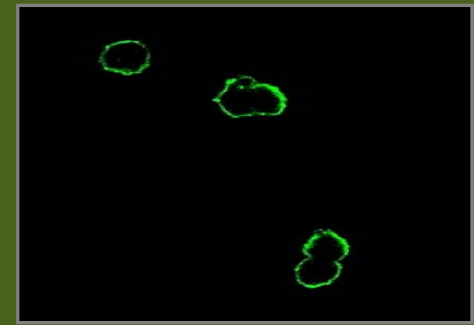
***“Células Madre: Terapia
Celular de la
Diabetes Mellitus”***



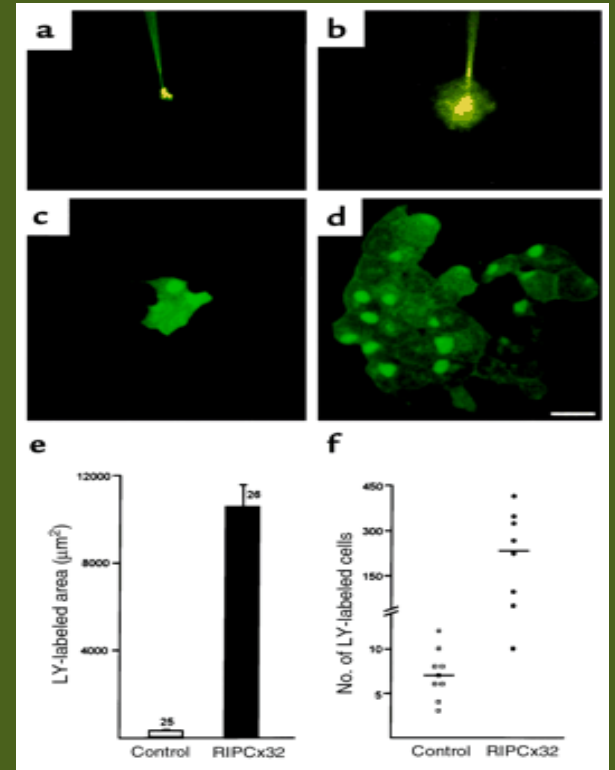
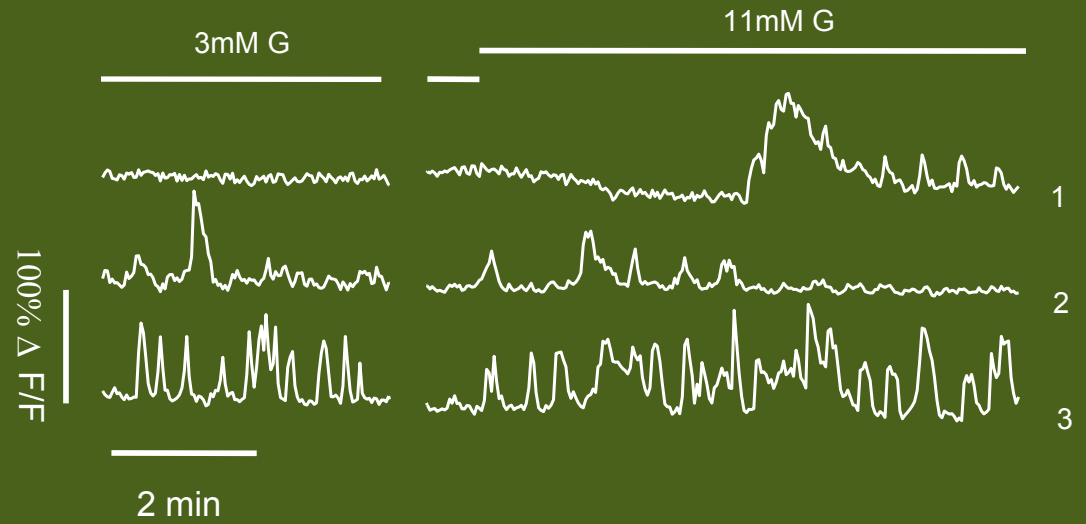
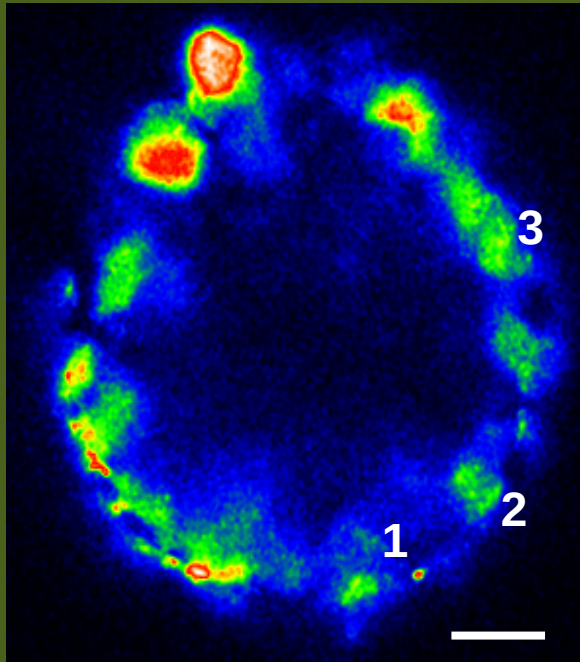
Las células β son únicas y complejas



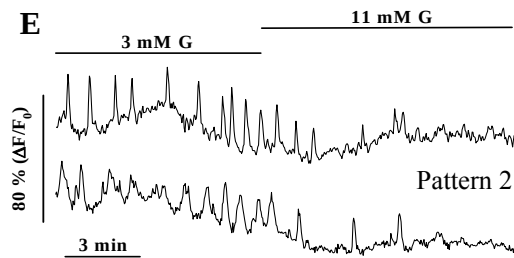
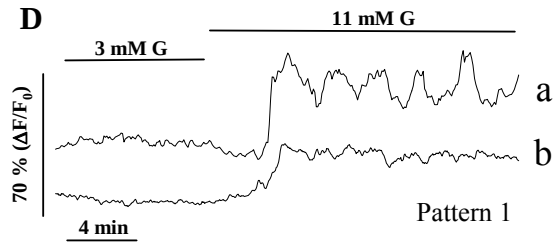
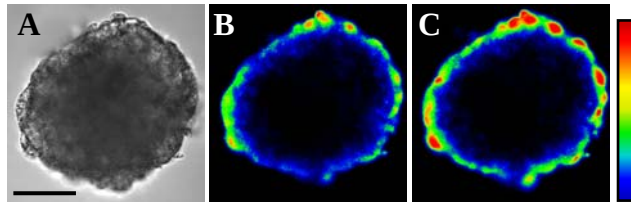
Secreción de Insulina



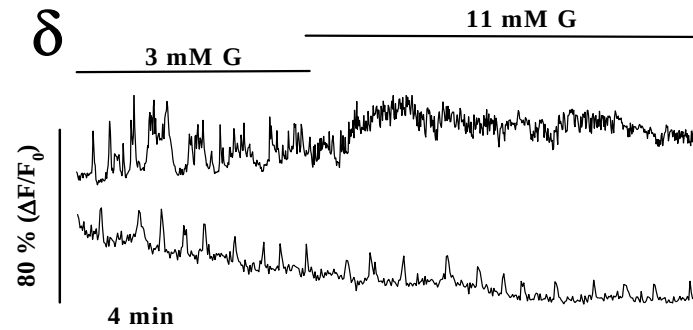
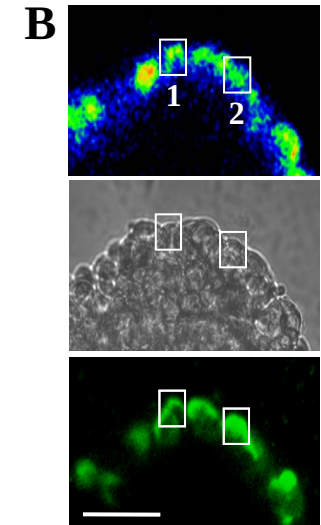
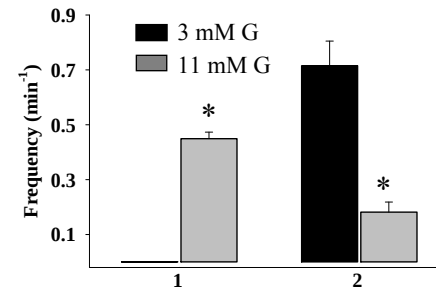
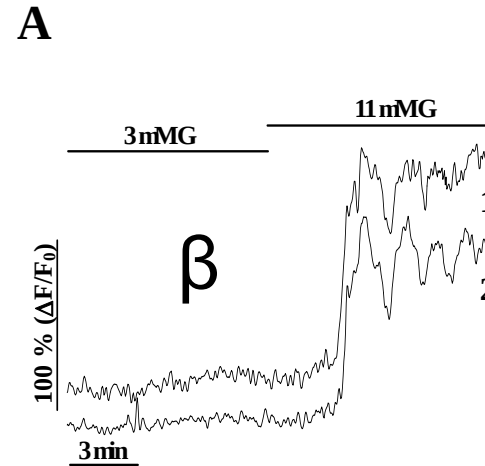
FASEB J 12:1341-1348 (1998)
J Physiol 521: 397-407 (1999)
PNAS 97: 11603-11608 (2000)
Trends Pharmacol Sci 22: 597-599 (2001)
Mol Endocrinol 16:497-505 (2002)
FASEB J 16: 1671-1673 (2002)
Endocrinology 144: 335-345 (2003)
Steroids 69: 531-536 (2004)
Biophys J 90: 2641-2650 (2006)



J. Physiol. (Lond) 517: 85-93
J. Clin Invest. (2000) 106: 235-243
Amer J Physiol (2003) 284: E980-E987



F

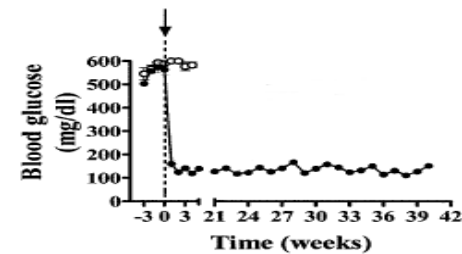
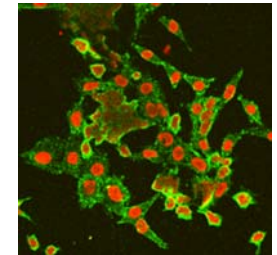
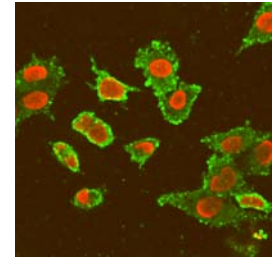
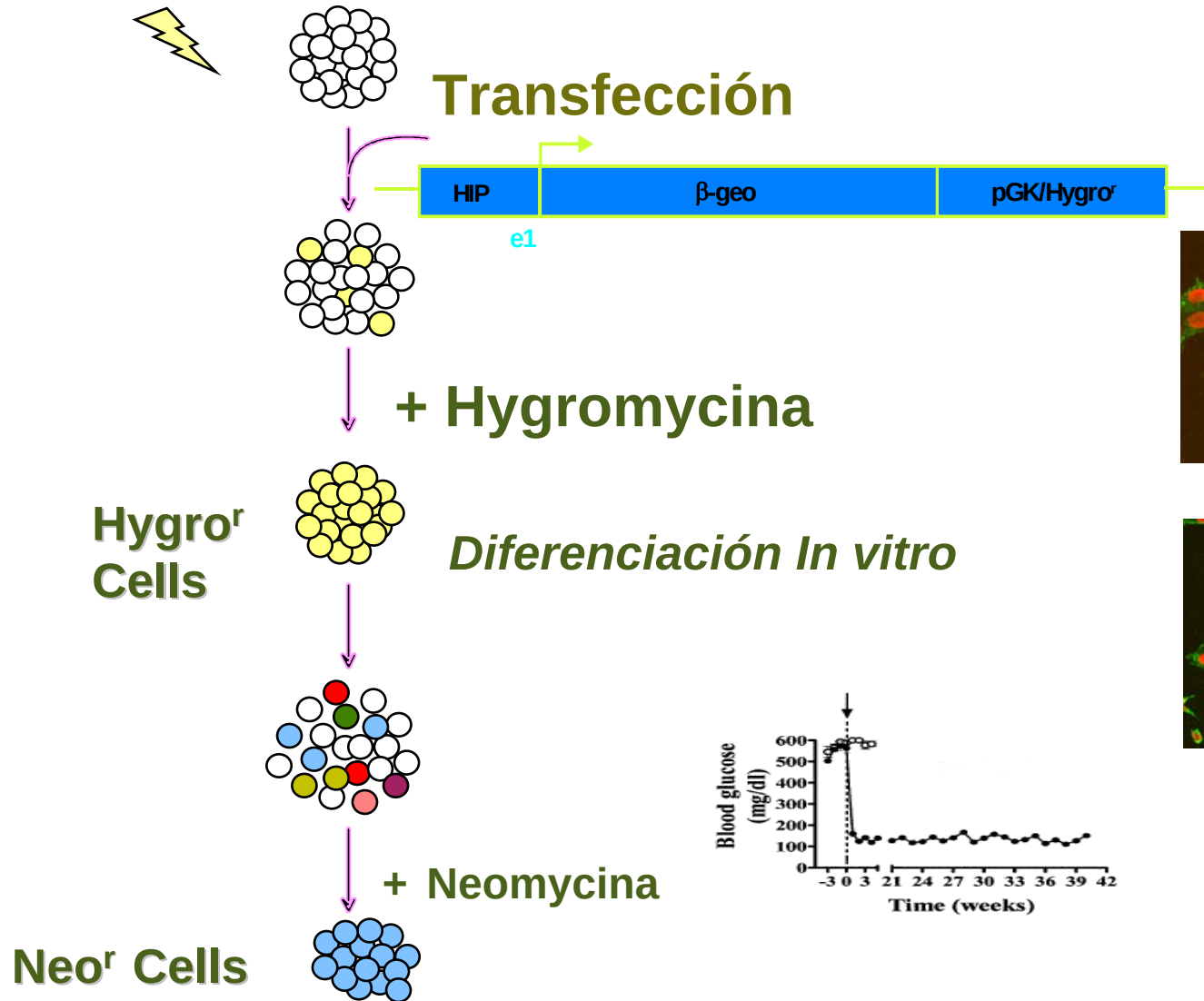


Islets Humanos

Diabetes (2006) 55(9):2463-2469

***Obtención de células
productoras de insulina a partir
de Células Madre***





Diabetes 49: 157-162 (2000)
Diabetologia 47: 1442-1451 (2004)
Stem Cells 24(2): 258-265 (2006)

Criterios Básicos para una Terapia celular eficiente

- *Presencia de Insulina y Péptido C*
- *Mecanismos Glucosensores y Maquinaria Exocitótica*
- *Biomasa suficiente para su uso clínico (10^9 células)*
- *Normalización de Glucemia en Modelos Animales robustos*
- *No Tumorigénesis*
- *Células grado clínico*



Podemos utilizar la sangre ?

Gastroenterology (2005) 128: 1774-1786

Differentiation (2009) 77(3): 263-276



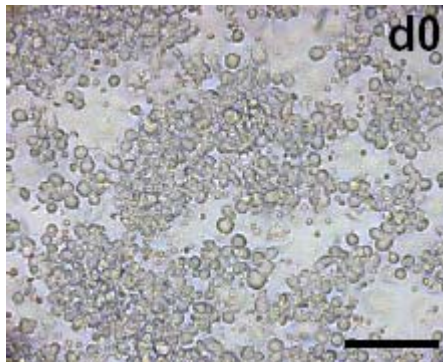
Células Progenitoras Humanas en Sangre Periférica

Monocitos

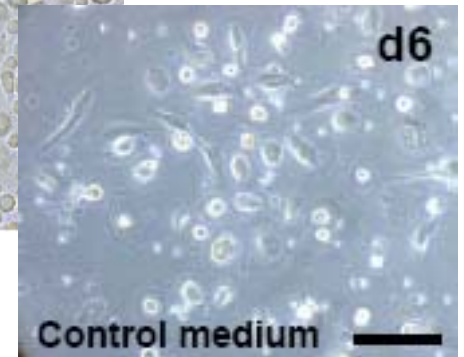
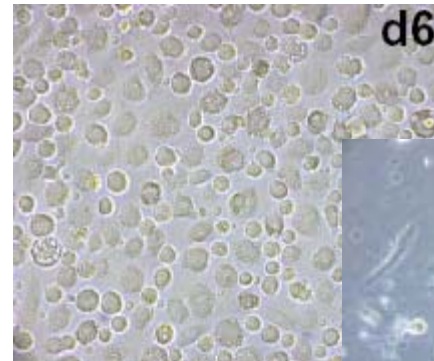
- *Centrifugación*
- *Fracción Adherente*

PCMO

(Progenitor Cells of Monocyte Origin)



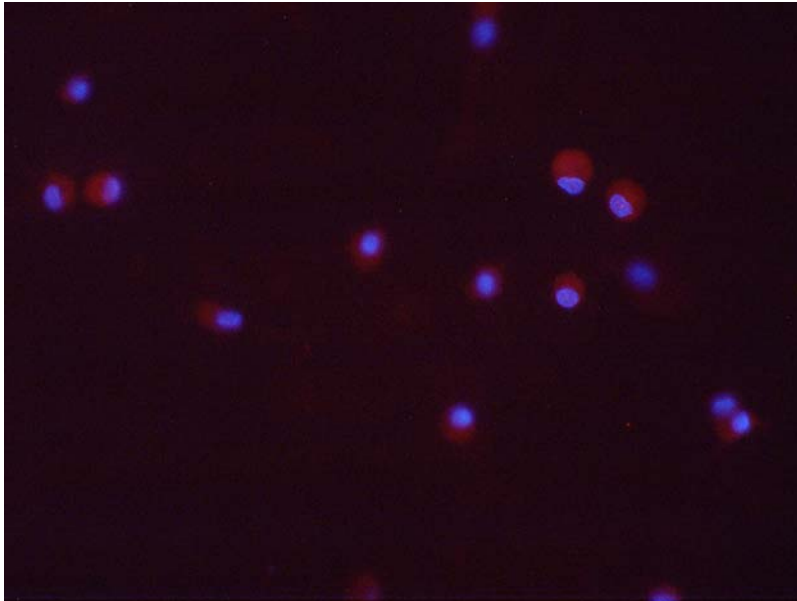
6 días
IL-3 , M-CSF



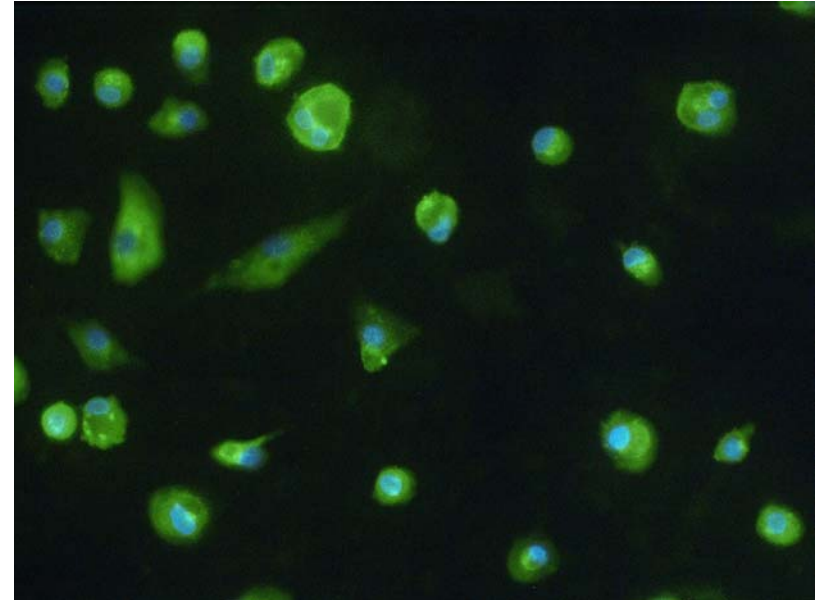
En colaboración con F Fändrich, (Univ Kiel)

Gastroenterology (2005) 128: 1774-1786

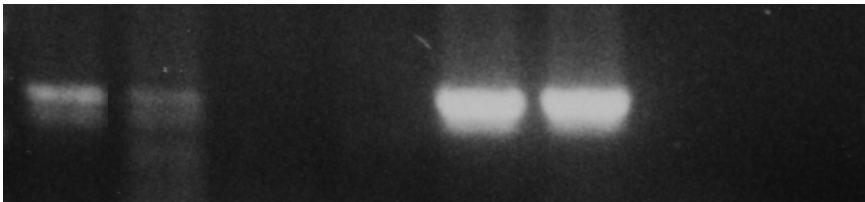
Insulina



Péptido C

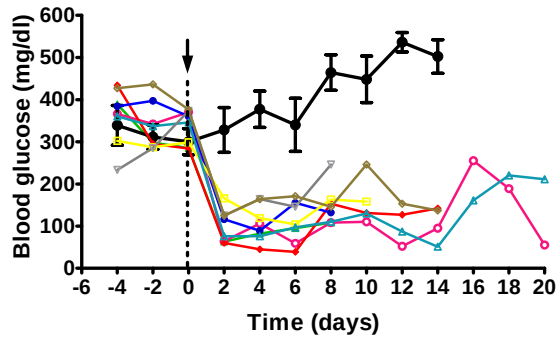


PCMO		PCMO		P		PCMO	
+ ICM						- RT H ₂ O	
1	2	1	2	1	2		

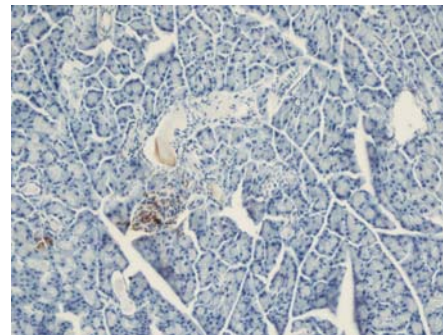
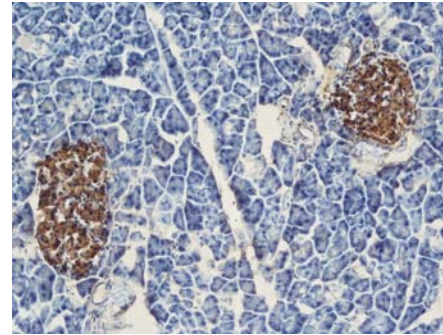


Gastroenterology (2005)
128: 1774-1786

Transplante en Ratones SCID



STZ-NOD-SCID mice sham operated (n= 8)
Colors: individual STZ-NOD-SCID mice ($0.5-2 \times 10^6$ Tx cells; n= 8)



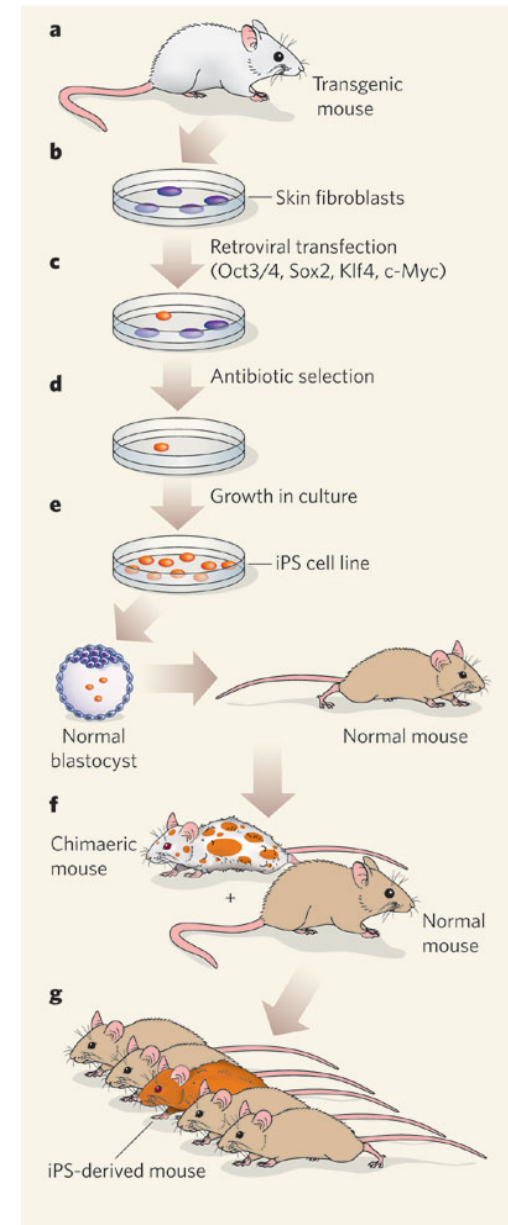
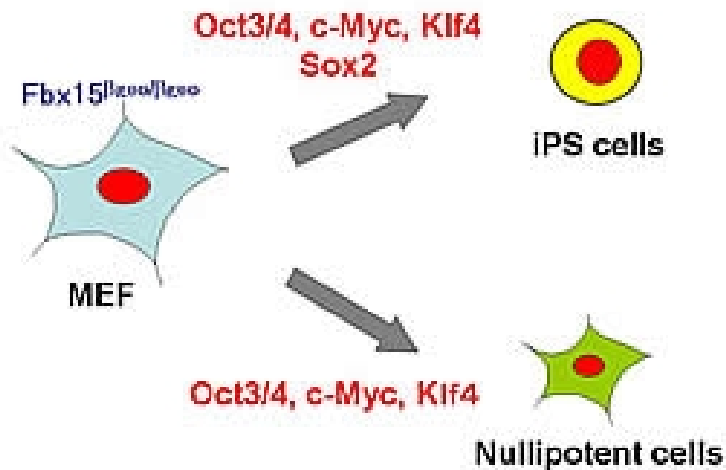
Vaca, Riquelme, Martín, Soria (datos no publicados)

Células iPS

Yamanaka (2006)

Kyoto

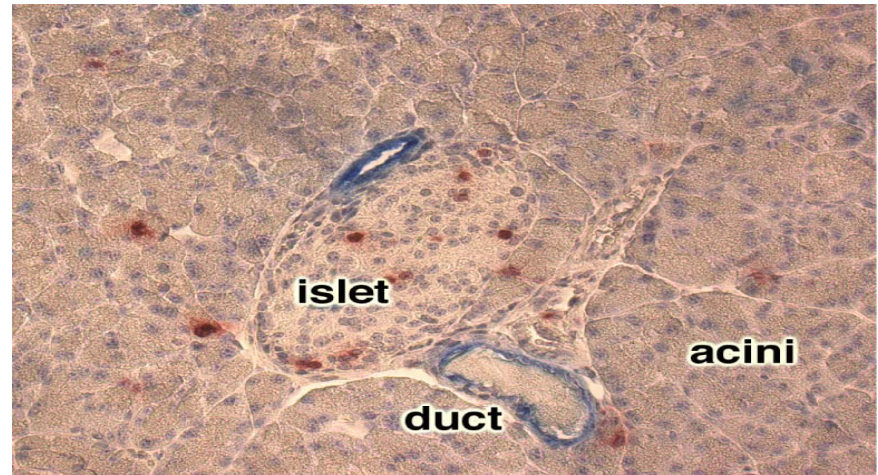
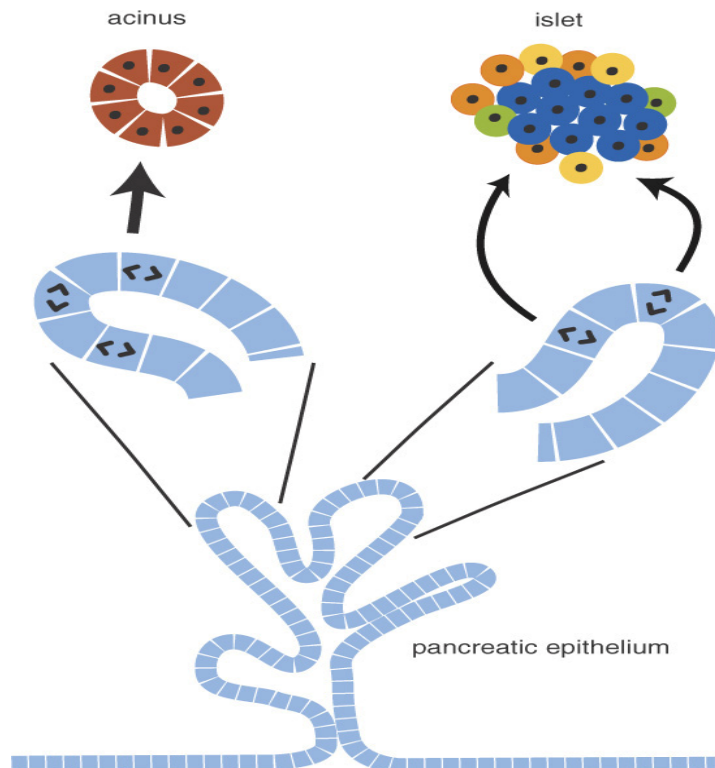
Cell 126: 663-676



- *Regeneración Pancreática ?*
- *Neogenesis de Islotes ?*



Regeneración Pancreas



TERAPIA CELULAR

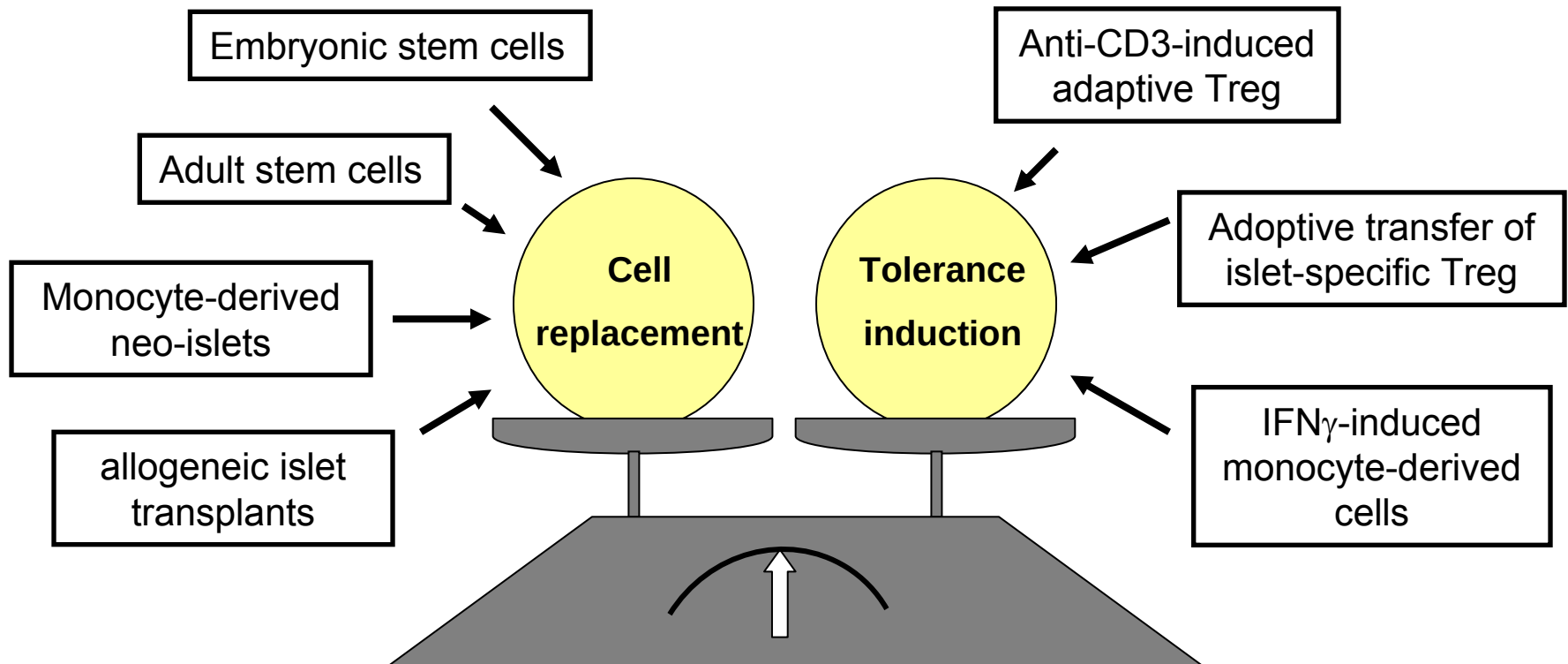
- *Sustitutiva*
- *Factores de Crecimiento*
- *Regeneración y Neogénesis*

Ya está ?



Toward cell-based therapy of type I diabetes

Dieter Kabelitz¹, Edward K. Geissler², Bernat Soria³, Insa S. Schroeder⁴,
Fred Fändrich⁵ and Lucienne Chatenoud⁶



Toward cell-based therapy of type I diabetes

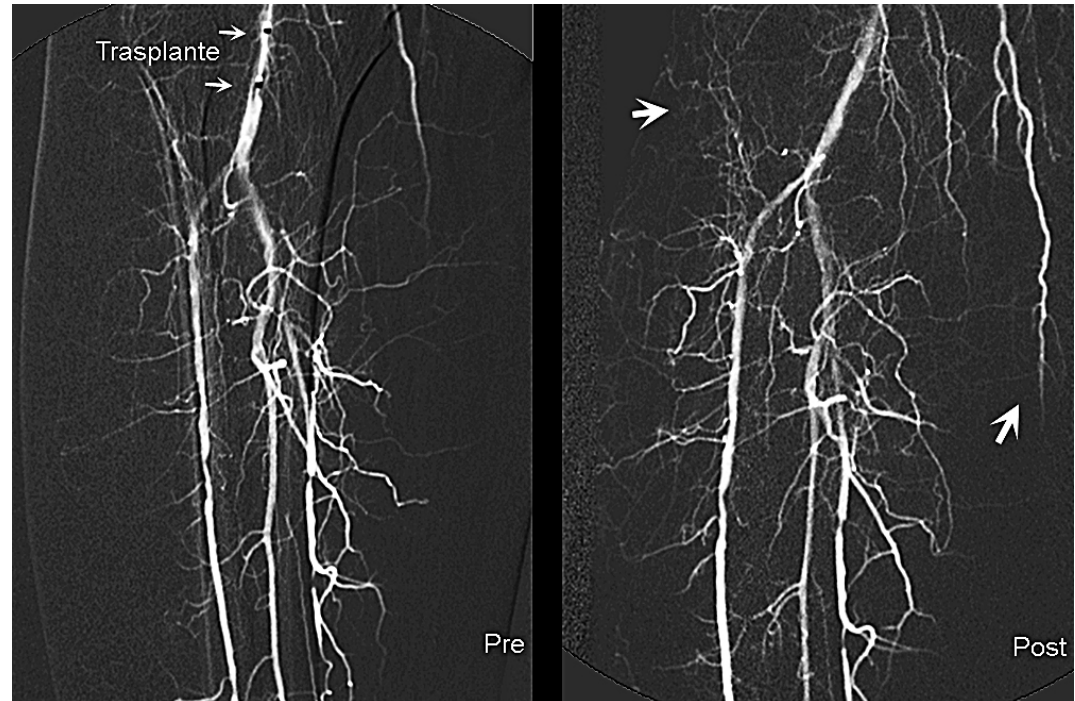
Dieter Kabelitz¹, Edward K. Geissler², Bernat Soria³, Insa S. Schroeder⁴,
Fred Fändrich⁵ and Lucienne Chatenoud⁶

TOLERANCIA:

- *RISSET: “Reprogramming the Immune System for the Establishment of Tolerance”*

Terapia Celular de las Complicaciones (Estadío III-IV Fontaine: CLI y p e diabético)

- Angiogenesis
- Desaparición Dolor
- No amputacion
- Mejoría  lceras
- Presión transcutánea oxígeno (mejoría 50%)
-  ndice ABI (mejoría 60%),
- Temperatura pierna
- Mejoría Test caminar,



Aknowledgements

- *Juvenile Diabetes Research Foundation International*
 - *European Foundation for the Study of Diabetes*
 - *European Commission (5th Framework Program)*
 - *Instituto Carlos III- Ministerio de Sanidad*
 - *Ministerio de Ciencia y Tecnología*
 - *National University of Singapore*
 - *Junta de Andalucía – Fundación Progreso y Salud*
- 

MUCHAS GRACIAS

