

Inmunoterapias y su capacidad de preservar células beta en la diabetes tipo 1: una revisión de la inmunoterapia actual

Juan D. Bonilla-Bonilla^{1,2}, Luis Chávez-Sánchez² y María V. Legorreta-Haquet^{2*}

¹Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional; ²Unidad de Investigación Médica en Inmunología, Unidad Médica de Alta Especialidad y Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México

Resumen

La diabetes tipo 1 es una enfermedad crónica de origen inmunitario que provoca la pérdida de células beta en el páncreas, caracterizada clínicamente por polidipsia, polifagia y pérdida de peso. La enfermedad es más frecuente en la primera y la segunda décadas de la vida, con un aumento anual constante. La dependencia de la terapia con insulina de forma indefinida es bien conocida. Aunque los avances en esta área, como los nuevos dispositivos de monitorización continua de la glucosa con infusión subcutánea continua de insulina, han mejorado la calidad de vida de los pacientes, no afectan a la patogénesis de la enfermedad y no reducen de forma constante las complicaciones a largo plazo. Además de exigir sacrificios en el estilo de vida y, en muchos casos, no alcanzar los puntos terapéuticos objetivo, aumenta el riesgo de hipoglucemia, una complicación aguda y potencialmente mortal. Tras décadas de investigación y avances en tecnologías terapéuticas, se han desarrollado enfoques basados en diversos mecanismos de la patogénesis de la enfermedad. Esta revisión se centra en nuevos enfoques de inmunoterapia para la diabetes tipo 1, incluidas las terapias dirigidas a células, las citocinas y los trasplantes de células para preservar la función de las células beta.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 1. Teplizumab. Rituximab. Anticuerpos. Inmunoterapia. Células beta.

Immunotherapies and their potential to preserve beta cells in type 1 diabetes: a review of current immunotherapy

Abstract

Type 1 diabetes is a chronic immune-mediated disease that leads to the loss of beta cells in the pancreas, clinically characterized by polydipsia, polyphagia, and weight loss. The disease is most prevalent in the first and second decades of life, with a consistent annual increase. The dependence on insulin therapy indefinitely is well known. Although advances in this area, such as new continuous glucose monitoring devices with continuous subcutaneous insulin infusion, have improved patient quality of life, they do not affect disease pathogenesis and do not consistently reduce long-term complications. In addition to requiring lifestyle sacrifices and, in many cases, failing to meet therapeutic target points, it increases the risk of hypoglycemia, an acute and potentially fatal complication. Following decades of research and advances in therapeutic technologies, approaches have been developed based on diverse mechanisms in the disease's pathogenesis. This review focuses on new immunotherapy approaches for type 1 diabetes, including cell-targeted therapies, cytokines, and cell transplants to preserve beta-cell function.

Keywords: Type 1 diabetes mellitus. Teplizumab. Rituximab. Antibodies. Immunotherapy. Beta cells.

*Correspondencia:

María V. Legorreta-Haquet
E-mail: vileha14@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 10-12-2024

Fecha de aceptación: 14-05-2025

DOI: 10.24875/BMHIM.24000174

Disponible en internet: 14-08-2025

Bol Med Hosp Infant Mex. 2025;82(4):203-218

www.bmhim.com

1665-1146/© 2025 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Permayer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La diabetes tipo 1 (DT1) es una enfermedad crónica autoinmunitaria¹ con desencadenantes genéticos y ambientales caracterizada por la pérdida inmunomediada de la masa de células beta pancreáticas, lo que ocasiona un estado de hiperglucemia, la presentación sintomática de la enfermedad y la dependencia de terapia insulínica de por vida. El trastorno es una enfermedad que comienza antes de sus manifestaciones clínicas².

En su etapa temprana (etapa 1), la DT1 suele ser asintomática, aunque el desarrollo de autoinmunidad suele detectarse en etapas precoces de la vida con autoanticuerpos circulantes dirigidos a la insulina u otras proteínas, como GAD65 asociada al insulinoma 2 (IA2) o transportador de zinc 8 (ZnT8)³. Cuando una gran parte de la masa de células beta se ha vuelto disfuncional o se ha perdido se produce una disglucemia asintomática (etapa 2), y más tarde aparecen síntomas de hiperglucemia (etapa 3) debido a la secreción insuficiente o ausente de insulina. La mayoría de las personas con DT1 en etapa 1 progresarán a etapa 3, aproximadamente el 35% de ellos en los siguientes 5 años, el 70% en 10 años y > 95% a los 15 años^{4,5} (Fig. 1).

Epidemiología

La prevalencia mundial de la DT1 es del 5-15%, siendo la forma más común de diabetes en niños menores de 15 años; más de 500,000 niños viven con este padecimiento en todo el mundo¹. En la actualidad se reporta un aumento constante del 2-5% anual, aproximadamente 90,000 niños diagnosticados con DT1, con una variación significativa de este diagnóstico por regiones⁶. Los países escandinavos tienen mayor incidencia, seguidos por el Reino Unido, Norteamérica y Australia, asociándose esta alta incidencia principalmente a la «hipótesis de la higiene», que puede explicar el aumento de los casos en los países desarrollados. En México, los datos obtenidos del anuario de morbilidad de 2017 de la Dirección General de Epidemiología reportaron una tasa de incidencia de casos nuevos de 5.45/100,000, mostrando un marcado incremento en la incidencia de 1993 a 2017⁷. Respecto al componente genético, se sabe que los genotipos HLA-DR/DQ varían entre países; en México, el mayor riesgo de desarrollar la enfermedad se asocia a los genotipos HLA-DR3 y DR4, mientras que el haplotipo más fuertemente protector es el DRB1*1402, de origen nativo americano. Se ha reportado que los portadores de DQB1*0302 o DQ8/DQ2 presentan un mayor riesgo para el desarrollo de DT1^{1,8,9}.

La DT1 sigue siendo la enfermedad autoinmunitaria más frecuente en pacientes jóvenes, diagnosticada principalmente en niños y adolescentes, pero puede aparecer a cualquier edad. En los adultos, la DT1 de nueva aparición puede diagnosticarse erróneamente como diabetes tipo 2¹⁰.

Existen factores genéticos desencadenantes de la DT1. Se han reconocido principalmente genes relacionados con la respuesta inmunitaria, sobre todo al complejo principal de histocompatibilidad (MHC), una región poligénica en el cromosoma 6p21.3 que incluye genes que codifican moléculas de antígenos leucocitarios humanos (HLA) de clase I (HLA-A, B y C) y de clase II (HLA-DR, DQ y DP). El papel que tiene su variación genética está relacionado con enfermedades autoinmunitarias en el punto de la presentación de antígenos, interfiriendo en el proceso de tolerancia central y periférica dentro del polimorfismo genético de HLA. Los principales factores de riesgo genéticos asociados son los alelos HLA-B8 y HLA-B15 en la clase I, y los alelos HLA de clase II HLA-DR3, HLA-DQ2, HLA-DR4 y HLA-DQ8 en la clase II. En contraste, los alelos HLA-DR2, HLA-DR5 y HLA-DR7 se han asociado a protección³. Además de los haplotipos HLA relacionados con la enfermedad, se han revelado más de 60 loci no HLA que contribuyen al riesgo de desarrollar DT1¹¹. La mayoría de los factores genéticos están relacionados con componentes del sistema inmunitario y solo un número limitado se asocia con la formación de autoanticuerpos dirigidos contra las células beta. El gen que codifica la tirosina fosfatasa linfocítica (*PTPN22*) y el gen de la insulina (*INS*) parecen influir en el desarrollo de DT1 en el estadio 1. La tirosina cinasa 2 (*TYK2*), la *IFIH1* (*interferon induced with helicase C domain 1*), la proteína adaptadora SH2B3, la catepsina H, la proteína AIRE (*autoimmune regulator*), la perforina 1 (*PRF1*) y el gen *FUT2* son relevantes tanto en las células presentadoras de antígeno como en las células T, donde la variación en *PTPN22* afecta la señalización del receptor de células T y su activación; también interfiere en la señalización de las células B. *TYK2* y *PRF1* están implicadas en la regulación de respuestas celulares tras la señalización de citocinas, y SH2B3 en la alteración de la función de células inmunitarias innatas alterando la señalización de citocinas. Las variantes proteicas que afectan a la célula beta son *IFIH1*, que modula respuestas intracelulares de RNA viral, la variación en *TYK2*, catepsina H y variaciones que alteran proteínas AIRE y *FUT2* que participan en la selección tímica y la respuesta a infecciones bacterianas o virales^{3,12}.

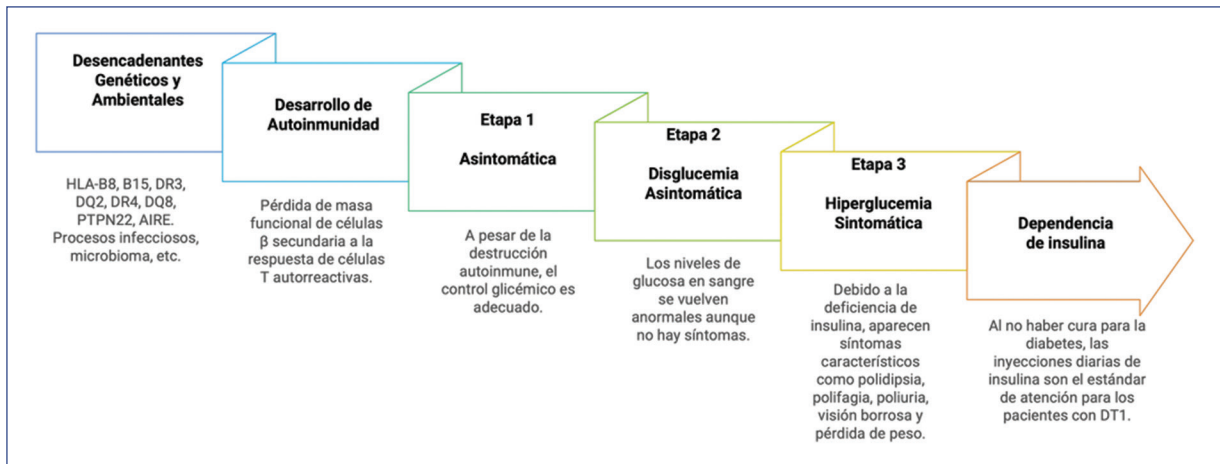


Figura 1. Etapas de progresión de la diabetes tipo 1.

Además de los factores genéticos, existen numerosos factores ambientales de componente perinatal, como la introducción de alimentos, las infecciones gestacionales y las enfermedades virales, la diversidad del microbioma, entre otros¹³.

El dato fisiopatológico principal de la DT1 es la pérdida de masa funcional de células beta en los islotes pancreáticos de Langerhans, secundaria a la presentación de autoantígenos por parte de las células presentadoras de antígeno (principalmente células dendríticas) a los linfocitos TCD4+, lo que induce la formación de linfocitos TCD4+ y CD8+ autorreactivos que provocan daño celular tras la activación de macrófagos por parte de las células Th1, la secreción de citocinas y quimioquinas que amplifican el estado inflamatorio y la secreción de gránulos citotóxicos (granzimas y perforinas), así como la secreción de citocinas y la inducción de apoptosis por vía de la expresión de Fas, aunado a una disminución de la actividad de los linfocitos reguladores, lo que favorece un ambiente inflamatorio crónico en los islotes. En la etapa 1 de la enfermedad también se encuentran autoanticuerpos contra antígenos de los islotes pancreáticos, como aquellos dirigidos contra la insulina, GAD65, IA-2, ZnT8, los anticuerpos de las células de los islotes no específicos, el pancreático duodenal 1 (PDX1), la cromogranina A (CgA), la proteína de choque térmico 60 (HSP60) y el antígeno de las células de los islotes 69 (ICA69)¹⁴. Sin embargo, se desconoce el punto de origen de estos anticuerpos como reflejo de la presentación de autoantígenos a las células T CD4+ y CD8+ específicas¹⁵.

La progresión de la enfermedad de la etapa 1 a la 2 se caracteriza por disglucemia detectada mediante una

prueba de tolerancia a la glucosa oral, por la pérdida de la liberación de insulina de primera fase en una prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa, o posiblemente por un aumento en los valores de hemoglobina glucosilada (HbA1c), aunque manteniéndose dentro de las cifras normales de referencia. Queda por esclarecer si la disglucemia se debe solo a la disminución de la masa de células beta o si también implica células beta disfuncionales¹⁶. Cabría pensar que el inicio clínico de la enfermedad ocurre después de un periodo prolongado de autoinmunidad dirigido contra las células beta, indicado por el infiltrado de linfocitos y células presentadoras de antígeno (CPA) hacia los islotes pancreáticos¹⁷.

Complicaciones

La diabetes que no se trata de manera adecuada puede provocar diversas complicaciones, muchas de ellas potencialmente mortales. Las complicaciones agudas incluyen hipoglucemia y cetoacidosis diabética, mientras que las complicaciones a largo plazo son enfermedad cardiovascular, nefropatía y retinopatía diabéticas¹⁸. Aunque la hiperglucemia se puede controlar mediante la administración de fármacos o insulina exógena, estos tratamientos no pueden proporcionar una regulación de la glucosa en sangre. Idealmente, un tratamiento viable para la DT1 restablecería tanto la producción de insulina como la regulación de la secreción por la glucosa.

En la actualidad no existe cura para la diabetes y las inyecciones diarias de insulina siguen siendo el estándar de atención para los pacientes con DT1, al ser la opción terapéutica indispensable para el control glucémico¹⁹. Sin embargo, conlleva una carga crónica y costosa

de atención, y resulta en una disminución general de la expectativa de vida²⁰.

Con poca frecuencia los pacientes con DT1 alcanzan los objetivos glucémicos y de tiempo en rango recomendados, y la hiperglucemia sigue siendo un factor de riesgo para complicaciones metabólicas a corto plazo y para complicaciones macro- y microvasculares a largo plazo¹. Además, el uso de insulino terapia requiere un control glucémico constante y un ajuste de dosis controlado para evitar el riesgo de hipoglucemia. El riesgo de mortalidad por cualquier causa es aproximadamente tres veces mayor para las personas con DT1 con respecto a la población general²¹, y se ha demostrado que la DT1 está relacionada con problemas cardiovasculares más que cualquier otra enfermedad, incluida la diabetes tipo 2²².

En el momento actual, el uso generalizado de dispositivos de autocontrol para medir la glucosa y la HbA1c en sangre ha mejorado la aplicabilidad terapéutica de las preparaciones comerciales de insulina, lo que ha dado lugar a la generación de una gama de análogos de insulina. Dichas preparaciones dependen de sistemas de administración, entre los que se encuentran jeringas, bombas de infusión con sensores de glucosa, inyectores y plumas²³. El uso de estos sistemas de administración tradicionales implica un procedimiento invasivo y el tratamiento no proporciona independencia de la insulina a largo plazo²⁴. Con una larga duración de la DT1, la hipoglucemia asintomática se vuelve más común, siendo un factor limitante en el manejo glucémico de la DT1, causando morbilidad recurrente en la mayoría de las personas con DT1 y resultando fatal en algunas ocasiones²⁵.

En consecuencia, se están realizando investigaciones para identificar medios alternativos de terapia de reemplazo de insulina. Si bien el progreso ha sido limitado, el perfil cambiante de una persona con DT1 sugiere que, más allá de asegurar una dosificación exacta de la insulina exógena, el tratamiento eficiente de la enfermedad debe basarse en intervenir de manera temprana, estimular o reprogramar la masa de células beta restante con la finalidad de preservar la secreción de insulina, y reducir el riesgo de complicaciones a largo plazo²⁶.

Secreción de insulina preservada

Uno de los parámetros que más se han revisado para determinar el beneficio clínico de las diferentes inmunoterapias es el grado de secreción de insulina, a través de la medición del péptido C de manera basal

o de una prueba de tolerancia a comidas mixtas. Los datos clínicos colectivos sugieren que incluso una secreción mínima de insulina residual proporciona un beneficio clínico a los individuos con DT1. No obstante, los beneficios específicos pueden requerir diferentes umbrales de secreción de insulina.

En el estudio *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) se estratificó a un grupo de pacientes de terapia intensiva con insulina según su nivel de péptido C estimulado. Aquellos con un péptido C estimulado > 0.04 nmol/l (0.12 ng/ml) en el momento de ingreso al estudio mostraron un riesgo reducido de retinopatía y de nefropatía diabéticas. Sin embargo, solo aquellos participantes con un nivel de péptido C estimulado > 0.2 nmol/l (0.6 ng/ml) experimentaron una menor frecuencia de hipoglucemia grave⁴.

En otro análisis de datos del DCCT se encontró que cualquier incremento del péptido C por encima del punto de detección (0.03 nmol/l [0.09 ng/ml]) se asoció con una HbA1c más baja, un menor uso diario de insulina, menos episodios de hipoglucemia y un menor riesgo de retinopatía²⁷.

En la búsqueda de blancos terapéuticos han emergido nuevos abordajes enfocados a la modulación del sistema inmunitario.

Terapias inmunológicas

El objetivo de la inmunoterapia en la enfermedad clínica temprana es preservar la secreción de insulina restante, lo que se asocia con una variabilidad glucémica reducida, un menor riesgo de complicaciones a largo plazo y menos riesgo de hipoglucemia.

La inmunoterapia no cura la DT1, pero numerosas terapias han demostrado el potencial de alterar la evolución natural de la enfermedad. Desde la década de 1980, se han probado docenas de terapias a corto plazo en la DT1 de nueva aparición⁴.

El aumento del número de casos de DT1 no se puede explicar únicamente por la predisposición genética. Se acepta que una interacción de la susceptibilidad genética y las influencias ambientales es la causa de la activación de las células inmunitarias autorreactivas. En consecuencia, la patogenia de la DT1 implica una interacción compleja de las células beta y los componentes de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo.

Los esfuerzos recientes se han concentrado en intervenciones dirigidas a células o citocinas, tratamientos que han tenido éxito en otras enfermedades autoinmunitarias, como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple⁹.

En un intento de bloquear la destrucción inmunomediada de las células beta que ocurre en la DT1, se han probado varios agentes inmunomoduladores e inmunosupresores, solos o en combinación. La mayoría de los estudios se han realizado en pacientes al inicio de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, momento en que ya se ha perdido la mayor parte de la masa de células beta, y el parámetro principal a determinar es la preservación de la función residual de dichas células.

Este enfoque ha tenido un éxito limitado a largo plazo, principalmente debido a los importantes efectos inmunosupresores secundarios que han impedido obtener resultados terapéuticos. Entre los abordajes más destacados están la inmunoterapia con anticuerpos humanizados dirigidos a linfocitos (cofactores de la respuesta antígeno-anticuerpo) y la terapia basada en el uso de citocinas o anticuerpos.

Terapias dirigidas a los linfocitos B

En las enfermedades autoinmunitarias se cree que los linfocitos B desempeñan un papel patogénico relevante al fungir como células presentadoras de antígenos que participan en la activación de los linfocitos T, que son los mediadores de la destrucción autoinmunitaria. Las terapias dirigidas a los linfocitos B han demostrado efectos beneficiosos en el ratón diabético no obeso (NOD), el modelo animal más ampliamente utilizado para el estudio de la DT1²⁸. Se propone que estos abordajes reducen la interacción de los linfocitos B y los linfocitos T, disminuyendo así la respuesta auto-reactiva de estos últimos y preservando la función de las células beta en los pacientes con DT1 de aparición reciente.

Anti-CD20: rituximab

Pescovitz et al.²⁸ realizaron un ensayo aleatorizado de fase 2 con rituximab (un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el marcador CD20 expresado en las células B), en el cual se asignaron aleatoriamente 87 sujetos (de 8 a 40 años) para recibir cuatro infusiones de rituximab o placebo en los días 1, 8, 15 y 22 del estudio. Se realizó un seguimiento cada 6 meses hasta los 30 meses posteriores. Este estudio comparó los niveles de péptido C y se halló un incremento en el grupo tratado con rituximab en comparación con el grupo que recibió placebo. El seguimiento de los sujetos se realizó con la medición de péptido C posterior a una prueba de tolerancia a comidas mixtas, y se observó que la tasa de caída del péptido C fue

paralela a la caída observada en el grupo de control. Esto sugiere que el rituximab no alteró fundamentalmente la fisiopatología subyacente de la enfermedad. Sin embargo, el tratamiento temprano con rituximab sí retrasó (8.2 meses) la caída en el péptido C en comparación con el grupo de control, lo que resultó en una mayor preservación general de la función de las células beta en todos los puntos temporales. Aunque los niveles de péptido C y de HbA1c, y la dosis de insulina por kilogramo de peso, tendieron a ser más favorables en el grupo tratado con rituximab que en el grupo placebo, se encontró una disminución de este efecto en el seguimiento a 2 años. La caída paralela en los niveles de péptido C puede reflejar la reanudación de la destrucción en curso de las células beta mediada por el sistema inmunitario, aunque sin un verdadero marcador de la respuesta autoinmunitaria^{28,29}. Respecto a la seguridad del anticuerpo, los efectos secundarios más frecuentes ocurren en el momento de la infusión, destacando la aparición de fiebre, escalofríos y eritema. Entre los efectos hematológicos, la linfocitopenia es el más importante. También cabe destacar la susceptibilidad a infecciones. Una indicación para suspenderlo es la reactivación de hepatitis B y el desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva debido al virus de John Cunningham³⁰. Igualmente, durante el estudio se encontró que los niveles de inmunoglobulina (Ig) M disminuyeron en el grupo de rituximab, un efecto que persistió al año. Aunque ningún paciente requirió tratamiento para hipogammaglobulinemia, resulta relevante en la valoración del riesgo/beneficio de la terapia²⁹.

Se reconoce que el rituximab retrasa la caída del péptido C, pero no parece alterar fundamentalmente la fisiopatología subyacente de la enfermedad. Se siguen realizando estudios de terapias combinadas, con resultados prometedores. Por ejemplo, un ensayo clínico aleatorizado de fase 1/2, con seguimiento a 12 y 24 meses, en pacientes pediátricos con DT1 de reciente diagnóstico (etapa 1), exploró la eficacia y la seguridad del tratamiento combinado con células T reguladoras autólogas expandidas (CD4+ CD25highCD127-) y rituximab²⁹. Los pacientes fueron asignados a tres grupos: uno tratado solo con células T reguladoras (n = 13), otro tratado con células T reguladoras y rituximab (n = 12) y un grupo de control (n = 11). Los análisis de eficacia clave fueron los niveles de péptido C (prueba de tolerancia a comidas mixtas) y la proporción de pacientes en remisión a los 12 y 24 meses. En el grupo que recibió la terapia combinada se observaron más pacientes en remisión en los meses 3, 6, 9 y 21, en comparación con el grupo de control. Sin embargo, esa

diferencia se perdió en los meses 18 y 24. En el grupo que solo recibió células T reguladoras no se encontraron diferencias significativas. Durante el estudio ocurrieron eventos adversos en el 80% de los pacientes, principalmente en el grupo de terapia combinada y en el grupo tratado con células T reguladoras; no obstante, ningún evento adverso condujo al retiro de la intervención ni a la muerte²⁹. Por lo tanto, el uso de rituximab en combinación con otras terapias biológicas puede ser una opción que amplíe su eficacia.

La eficacia limitada del rituximab en el tratamiento de la DT1 podría estar asociada a ciertos perfiles de células T y B. En un estudio de 2 años de seguimiento, mediante citometría de flujo, se evaluaron 32 marcadores de células T y B de sangre periférica y se encontró una mayor expresión del receptor PD-1 en las células T, expresión que se correlacionó con un mayor nivel de péptido C y una dosis diaria reducida de insulina en los pacientes tratados con rituximab³¹. En otro estudio de expresión génica se identificaron las firmas transitorias de individuos tratados con rituximab, y se encontró reducida la expresión de algunos genes relacionados con las células B y un incremento relativo de los genes de células T a las 26 semanas posteriores al tratamiento, lo que predijo una progresión más rápida de la DT1³². Este incremento relativo de las células T autorreactivas condicionaría una mayor destrucción autoinmunitaria de las células beta, con la consecuente pérdida de la capacidad de producción de péptido C.

Terapias dirigidas a los linfocitos T

Anti-CD3: teplizumab

El teplizumab es un anticuerpo monoclonal de IgG1 humanizado que se une con alta afinidad a la cadena épsilon de CD3. Los primeros estudios de su mecanismo de acción mostraron que el agonismo parcial del teplizumab condujo a efectos sobre las células T CD8+ relacionadas con la destrucción autoinmunitaria de las células beta pancreáticas³³.

En 2002 se realizó un primer ensayo clínico aleatorizado de fase 2 que evaluó la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia del teplizumab, administrado como un ciclo único de 12 o 14 días, en comparación con el estándar de atención en pacientes (n = 12) con DT1 de reciente diagnóstico, en estadio 3 de la enfermedad. El tratamiento con el anticuerpo monoclonal mantuvo o mejoró la producción de insulina después de 1 año en 9 de los 12 pacientes del grupo de tratamiento, mientras

que solo 2 de los 12 controles tuvieron una respuesta sostenida con aparente seguridad. Los efectos adversos más notables fueron fiebre, anemia y exantema³⁴.

Por otra parte, en el ensayo clínico de fase 2 abierto del grupo AbATE se evaluó el tratamiento con una dosis anual de teplizumab durante 2 años en pacientes con reciente diagnóstico de DT1. Se evaluó el estado clínico, inmunitario y metabólico de los pacientes después de un seguimiento promedio de 7 años (n = 43). Se determinaron los niveles de péptido C en respuesta a una prueba de tolerancia a comidas mixtas. Los pacientes respondedores tratados con el fármaco mejoraron significativamente y presentaron una menor pérdida de péptido C. Sin embargo, las mejoras en la respuesta del péptido C no se asociaron con niveles más bajos de HbA1c ni con menos requerimientos diarios de insulina^{35,36}.

En el ensayo aleatorizado de fase 3 Protége se probaron dos ciclos de 12 días de teplizumab o placebo, y se evaluaron la preservación de las células beta y la seguridad. Se valoraron los cambios en los niveles de péptido C a la semana 78. Participaron en el ensayo pacientes de ambos sexos, de 8 a 17 años de edad, con diagnóstico reciente de DT1 en etapa 3 (n = 318 pacientes). Este ensayo demostró beneficios con respecto a la preservación de la función de las células beta, con unos niveles de péptido C significativamente más altos en el grupo tratado con teplizumab en comparación con los pacientes que recibieron placebo³⁷.

Para confirmar la consistencia de la preservación de las células beta, se han realizado diversos metaanálisis integrando los datos del péptido C. En un metaanálisis de cinco ensayos clínicos realizado por la American Diabetes Association se valoraron los cambios en los niveles de péptido C y el uso de insulina exógena. Se incluyeron los datos de 375 pacientes con diagnóstico de DT1 en etapa 3 tratados con teplizumab. Además, se realizó un análisis de seguridad con los datos de aproximadamente 1500 pacientes en 1 año de seguimiento³⁸. Los resultados confirmaron la consistencia en la preservación de la función de las células beta, medida por el nivel de péptido C detectado. El perfil de seguridad del teplizumab mostró que los eventos adversos más comunes fueron linfocitopenia, erupción cutánea y dolor de cabeza; la mayoría ocurrieron durante y después de las primeras semanas de administración de teplizumab y generalmente se resolvieron sin intervención, lo que concuerda con el perfil de seguridad caracterizado por eventos adversos autolimitados en ensayos con uno o dos ciclos de tratamiento con teplizumab³⁶.

Un metaanálisis realizado en 2024 incluyó ocho ensayos controlados aleatorizados con 1052 pacientes, de los cuales 754 recibieron teplizumab. Este tratamiento aumentó significativamente los niveles de péptido C a los 6, 12, 18 y 24 meses de seguimiento, reduciendo también de manera significativa los niveles de HbA1c y los requerimientos de insulina a los 6 y 12 meses³⁹.

En noviembre de 2022, el teplizumab (Tzielid™, Provention Bio, Inc., Sanofi, Red Bank, NJ, USA) se convirtió en el primer fármaco aprobado para cambiar la progresión de la autoinmunidad en la DT1, al lograr retrasar la progresión de la enfermedad a estadio 3 en adultos y niños ≥ 8 años con enfermedad en estadio 2³⁴. Sin embargo, la disponibilidad del medicamento y la complejidad que conlleva la detección temprana de DT1 en la población requieren programa de detección eficaz que permita identificar a los individuos en riesgo, y educar a los proveedores de atención médica sobre las etapas de la DT1 y la población en riesgo.

Ig CTLA4: abatacept

También se ha explorado la inmunomodulación sin agotamiento con el bloqueo de CD80 y CD86 utilizando un anticuerpo acoplado a CTLA-4 (Ig-CTLA-4), el abatacept, el cual modula selectivamente una de estas dos vías, uniéndose a los receptores CD80 y CD86 de las células presentadoras de antígeno, bloqueando selectivamente la interacción de los receptores CD80/CD86 con CD28, e inhibiendo la activación y la proliferación de las células T, así como la respuesta de las células B. Es importante resaltar que existen otras señales coestimuladoras diferentes de CD80/86 que no se ven afectadas por Ig CTLA-4.

El uso de abatacept ya ha dado resultados en la normalización de mediadores inflamatorios en pacientes con artritis reumatoide⁴⁰. En ratones NOD prediabéticos, el abatacept previno la diabetes autoinmunitaria cuando se administró antes del inicio de la hiperglucemia, pero los efectos dependieron del estadio de la enfermedad⁴¹.

Por otro lado, en un ensayo clínico controlado, aleatorizado y doble ciego, en el que se probó el abatacept con la hipótesis de que al bloquear la coestimulación y limitar el número de linfocitos autorreactivos se podría preservar la secreción de péptido C, se incluyeron 112 pacientes de entre 6 y 45 años con diagnóstico reciente de DT1 y niveles estimulados de péptido C ≥ 2.0 pmol/ml. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir abatacept (10 mg/kg, máximo 1000 mg por dosis) o infusiones de placebo. Los resultados mostraron que

los niveles de péptido C fueron un 59% mayores en los pacientes tratados con abatacept a los 2 años de seguimiento. Además, estos se mantuvieron en promedio 9.6 meses antes de decaer. No se encontraron diferencias entre los efectos adversos asociados a la infusión. A pesar de la administración continua de abatacept durante 24 meses, la disminución de la función de las células beta fue paralela a la observada con placebo después de 6 meses de tratamiento, por lo que se propone que la activación de los linfocitos T tiende a disminuir de manera natural con el tiempo, más allá del efecto del fármaco⁴².

En otro ensayo de fase 2 con abatacept, aleatorizado, controlado, con 112 participantes con anticuerpos positivos y tolerancia normal a la glucosa que recibieron infusiones mensuales de abatacept o placebo durante 12 meses, el grupo de abatacept mostró mayores niveles de péptido C en respuesta a una prueba de tolerancia a comidas mixtas, un incremento en el porcentaje de células T CD4+ vírgenes y una disminución de células T reguladoras y T foliculares PD1+ICOS+. A pesar de que el efecto sobre los subconjuntos de células T desapareció en los 12 meses posteriores al tratamiento, el hecho de que se preservara la secreción de insulina sugiere una modificación de la progresión de la enfermedad. No obstante, se requieren más estudios sobre el efecto del abatacept para evaluar su efecto inmunosupresor y su eficacia a largo plazo. Respecto a la seguridad del abatacept, en este estudio se notificaron cinco eventos adversos graves, así como un aumento de lesiones cutáneas y del tejido conectivo, en comparación con el grupo que recibió placebo⁴³.

Globulina antitimocítica

Una de las terapias inmunológicas que ha demostrado potencial para preservar el péptido C en la etapa 3 es la globulina antitimocítica (ATG) a dosis baja (2.5 mg/kg). La ATG es una IgG policlonal contra múltiples antígenos de células T humanas (CD2, CD3, CD4, CD8, CD11, CD18 y CD25) y sus precursores, como los timocitos dobles negativos, que se utiliza principalmente en el rechazo de injerto agudo e hiperagudo.

En un ensayo de fase 2b aleatorizado, doble ciego, realizado en pacientes con DT1 en etapa 3 (n = 89), se formaron grupos al azar para recibir ATG sola o ATG con factor estimulador de colonias de granulocitos. Se observó que dosis bajas de ATG retardan la disminución del péptido C y reducen el porcentaje de HbA1c en personas con DT1 reciente. Sin embargo, la adición de factor estimulador de colonias de granulocitos no

contribuyó a la conservación del péptido C lograda con ATG⁴⁴.

En una serie de casos se evaluó la eficacia de la ATG en 6 pacientes con DT1 en etapa 2, con el objetivo de valorar la factibilidad de retrasar la progresión de la enfermedad a etapa 3. Tres de los pacientes permanecieron libres de diabetes después de 1 y 5 meses, y a los 3 y 4 años de seguimiento, mientras que los otros tres evolucionaron a la etapa 3 dentro de los primeros 2 meses posteriores a la terapia. Dieciocho meses después del tratamiento, incluso aquellos con progresión de la enfermedad mostraron una HbA1c casi normal (5.1-5.6%) y tenían bajos requerimientos de insulina (0.17-0.34 U/kg al día). Los niveles de péptido C aumentaron (1.3-1.4 ng/dl) en respuesta a una prueba de tolerancia a comidas mixtas⁴⁵.

Son necesarios estudios adicionales para comprender mejor qué individuos tienen más probabilidades de responder a la terapia. Además, se debe evaluar el perfil de seguridad e inmunitario a largo plazo, aun cuando los efectos adversos fueron leves (cefalea, náuseas, vómito, etc.) tras la infusión.

Terapias dirigidas a las citocinas

Las citocinas desempeñan un papel relevante dentro de la DT1 favoreciendo o inhibiendo múltiples respuestas celulares entre las células beta pancreáticas y las células de la respuesta inmunitaria. Por ello, desde modelos animales hasta ensayos clínicos en humanos, se han probado como probables blancos terapéuticos en la enfermedad citocinas clásicas de la respuesta tanto antiinflamatoria (interleucina [IL] 2, IL-10, factor de crecimiento transformador beta) como proinflamatoria (IL-1, IL-6, factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α]). Se conoce que la IL-1 β induce disfunción y muerte de las células beta al favorecer la activación de Fas⁴⁶.

En dos ensayos controlados aleatorizados doble ciego se aplicó el tratamiento con un anticuerpo monoclonal anti-IL-1 (canakinumab) en dosis mensuales de 2 mg/kg por 12 meses, y de un antagonista del receptor de IL-1 (anakinra) en dosis diarias de 100 mg durante 9 meses, para evaluar si había mejoría de la función de las células beta. Se incluyeron 70 pacientes con diagnóstico reciente de DT1. Dicho abordaje no logró cumplir con el resultado primario de protección funcional de las células beta. Sin embargo, un subanálisis mostró una función residual basal de células beta y una capacidad secretora de insulina 2.5 veces mayor en los pacientes tratados con anakinra y canakinumab. El canakinumab y el anakinra resultaron tratamientos

de bajo riesgo, pero no efectivos como fármacos inmunomoduladores individuales en la DT1 de reciente aparición, debido a que los niveles de péptido C en los grupos de canakinumab y de placebo a los 12 meses fueron de 0.01 nmol/l, y en los grupos de anakinra y de placebo fueron de 0.02 nmol/l⁴⁷.

Por otro lado, el TNF- α , que regula positivamente las moléculas MHC-I, favorece la presentación de autoantígenos a las células T CD8+ y acelera así la apoptosis de las células beta⁴⁶. Con el objetivo de probar el etanercept, una proteína de fusión del receptor TNF- α que elimina al TNF- α de la circulación y bloquea su actividad, se realizó un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, de 24 semanas de duración, en 18 pacientes de 7 a 18 años de edad con diagnóstico reciente de DT1 (etapa 3). En el estudio se halló una disminución de la HbA1c en el grupo de pacientes tratados con etanercept en comparación con el grupo que recibió placebo⁴⁸.

Más recientemente, para probar si el golimumab (un anticuerpo monoclonal humano anti-TNF- α) tiene eficacia para preservar las células beta, se realizó un estudio de fase 2a, doble ciego y controlado con placebo, en el que los pacientes con diagnóstico reciente de DT1 en etapa 3 recibieron golimumab durante 52 semanas. Los participantes tratados con golimumab tuvieron menos requerimientos de insulina y menores tasas de hipoglucemia, así como proporciones mayores de proinsulina/péptido C, en comparación con el grupo placebo⁴⁹.

Otro de los abordajes probados es el bloqueo de la IL-21, citocina producida principalmente por los linfocitos T foliculares que ha sido estudiada por su papel como inductor de la progresión de la enfermedad y la producción de IL-6, lo que a su vez favorece la proliferación de células Th17 y el ataque por parte de las células CD8+⁴⁶. El uso de anti-IL-21 en combinación con liraglutida (análogo del péptido-1 similar al glucagón) se ha probado como una nueva estrategia para modificar el curso de la enfermedad en la DT1 al retrasar el proceso inmunitario, preservando y mejorando la función residual de las células beta⁴.

En un ensayo clínico de fase 2 se evaluó la elegibilidad de 553 adultos, de los cuales 308 fueron asignados aleatoriamente para recibir los siguientes tratamientos: anti-IL-21 más liraglutida, anti-IL-21, liraglutida o placebo. Los resultados mostraron que los niveles de péptido C estimulados por una prueba de tolerancia a comidas mixtas, desde el valor inicial hasta la semana 54, fueron significativamente menores con el tratamiento combinado, pero no así en el grupo de pacientes tratados solo con anti-IL-21 o con liraglutida. A la

semana 54 de seguimiento, los niveles de péptido C fueron mayores con todos los tratamientos activos en comparación con el placebo. Respecto a la seguridad, los eventos adversos más frecuentes fueron trastornos gastrointestinales. La tasa de eventos hipoglucémicos no difirió significativamente entre los grupos de tratamiento activo y de placebo⁵⁰.

Otras terapias farmacológicas

En estudios previos, dentro de los diferentes enfoques inmunológicos para el tratamiento de la DT1, se consideró el uso de fármacos como el micofenolato de mofetilo, el cual se absorbe rápidamente después de su administración oral y se hidroliza a ácido micofenólico, que inhibe de manera selectiva y reversible a la inosina monofosfato deshidrogenasa, que a su vez inhibe la síntesis *de novo* de nucleótidos de guanosina sin incorporación al ADN, actuando como inmunosupresor de los linfocitos T y B que dependen de la síntesis de purinas para su proliferación. Por lo tanto, el micofenolato de mofetilo tiene potentes efectos citostáticos sobre los linfocitos y es eficaz en enfermedades autoinmunitarias como la psoriasis. En un estudio para determinar su efecto, ya sea solo o combinado con daclizumab (anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra IL-2), sobre la progresión de la destrucción de células beta en pacientes con DT1 de reciente diagnóstico (3 meses), se estudió la respuesta a una prueba de tolerancia a comidas mixtas en un grupo de 126 pacientes, de entre 8 y 45 años, con niveles de péptido C > 0.2 pmol. En el estudio se administró micofenolato de mofetilo o placebo diariamente a dosis de 600 mg/m² dividida en 2-3 dosis diarias, durante 2 años, y daclizumab o placebo en infusión intravenosa el día 0 del estudio y 2 semanas después en una dosis de 1 mg/kg. Los grupos de pacientes tuvieron un seguimiento mínimo de 2 años, tras los cuales los valores de péptido C no se vieron afectados por el micofenolato de mofetilo solo ni en combinación con daclizumab. Por lo tanto, no hubo efecto en la preservación de la función de las células beta. Respecto a su seguridad, se informaron 28 (34%) eventos adversos graves en el grupo de pacientes tratados con micofenolato de mofetilo y daclizumab; entre ellos, destaca la presencia de neutropenia y leucocitopenia, así como 27 eventos de hipoglucemia⁵¹.

Terapias basadas en trasplante celular

Otra estrategia que ha sido evaluada en la búsqueda de mejores aplicaciones terapéuticas es el trasplante.

Alotrasplante de islotes

El trasplante de páncreas completo es una estrategia que ha mejorado con el paso de los años y proporciona un buen control glucémico; sin embargo, es un procedimiento invasivo. El trasplante de células de islotes surge como una solución prometedora que proporciona independencia de la insulina con normalización de la HbA1c y un riesgo quirúrgico mínimo⁵². Dentro de los tipos de trasplantes, el alotrasplante de islotes consiste en el aislamiento de los islotes mediante digestión enzimática y la infusión de estos en la vena porta (5000 islotes/kg de peso). El protocolo Edmonton es el primero exitoso y constituye el estándar actual en el trasplante de islotes. En un ensayo multicéntrico se realizó un estudio retrospectivo de 255 pacientes sometidos a trasplante de islotes. Durante un seguimiento promedio de 7.4 años, sobrevivieron 230 pacientes (90%). La supervivencia media del injerto fue de 5.9 años y se produjo un fallo del injerto en el 36% de los pacientes. El 70% de los receptores tuvieron una supervivencia mantenida del injerto. Estos tuvieron tasas significativamente más altas de independencia de insulina y mejoras mantenidas en el control glucémico, en comparación con aquellos con supervivencia no mantenida del injerto. Los análisis multivariados identificaron que el uso combinado de anakinra más etanercept está asociado con la supervivencia del injerto^{53,54}.

Se ha demostrado que el alotrasplante de islotes aumenta la calidad de vida de los pacientes al mejorar el control glucémico, reducir la necesidad de suplementación externa con insulina y disminuir las complicaciones microvasculares. Sin embargo, también existen complicaciones por la cirugía mínimamente invasiva y los efectos secundarios de la inmunoterapia a largo plazo⁵³.

Xenotrasplante de islotes

La dificultad para conseguir donadores de islotes ha llevado al planteamiento de nuevas estrategias, como el xenotrasplante de injertos de islotes porcinos. El principal desafío con este tipo de trasplante es la respuesta inmunitaria contra los xenoantígenos, como la galactosa- α 1,3-galactosa (Gal) y el ácido N-glicolil neuramínico (Neu5Gc) específicos de las células endoteliales porcinas, además del riesgo de transmisión de retrovirus endógenos porcinos. No obstante, en estudios clínicos en primates no humanos, el xenotrasplante de injertos islotes porcinos logra mantener la normoglucemia en sujetos con diabetes inducida químicamente, y la supervivencia del injerto fue de casi 2 años⁵⁵.

Trasplante de islotes derivados de células madre

El uso de células madre es una estrategia que ha cobrado fuerza en los últimos años. Entre las variantes utilizadas se encuentra el trasplante de células madre embrionarias (ESC, *embryonic stem cells*), que por sus capacidades pluripotenciales pueden producir células de cualquier linaje. El conocimiento de las señales del páncreas y de las células beta permite un mejor control de las señales que las ESC necesitan para diferenciarse en células beta productoras de insulina tras un proceso de diferenciación progresiva en el endodermo. El análisis de la transcriptómica del injerto de células beta derivadas de ESC en modelos murinos ha permitido optimizar los procesos de maduración, y mostrar la necesidad del microambiente pancreático para lograr una maduración adecuada⁵⁶. Aunque ha habido grandes avances en estos aspectos técnicos, todavía existen problemas éticos respecto a la recolección de embriones humanos.

Células madre pluripotentes inducidas

El uso de células madre pluripotentes inducidas (iPSC, *induced pluripotent stem cells*) y de células madre adultas es de gran interés en la producción de células beta para la terapia de reemplazo de islotes. Las iPSC obtenidas a partir de células adultas expuestas a los denominados factores de Yamanaka (genes maestros Oct4, Sox2, Klf4 y c-Myc) tienen la capacidad para diferenciarse en células endodérmicas, mesodérmicas y ectodérmicas. A diferencia del uso de ESC, no existe el dilema ético de la necesidad de embriones, y además evitan el ataque autoinmunitario, lo que las hace útiles para el autotrasplante; no obstante, su uso enfrenta desafíos como la inestabilidad genética para la diferenciación y una menor eficacia que las ESC. La optimización del proceso de diferenciación de las células madre en células beta se basa en gran medida en la expresión de genes específicos de la célula beta y en su capacidad para responder a la glucosa. Sin embargo, esta respuesta sigue siendo inferior a la obtenida con el trasplante de islotes⁵⁷.

Células madre mesenquimales

Otro tipo de células que ha originado interés para la generación de células beta son las células madre mesenquimales multipotentes (MSC, *mesenchymal stem cells*). Las MSC se pueden aislar de la médula ósea, el cordón

umbilical y el tejido adiposo. Ofrecen la ventaja de superar el riesgo de rechazo inmunitario y no tienden a formar teratomas. Además, secretan muchos factores de crecimiento que ayudan a la supervivencia de las células circundantes. Se ha demostrado que tienen propiedades inmunomoduladoras a través de la supresión de la proliferación de células T mediante la inhibición del interferón gamma y del TNF- α , y la regulación positiva de la IL-10. Se ha experimentado con ellas tanto para producir células beta derivadas como para la inducción de cofactores junto a islotes derivados de iPSC. Las MSC muestran un impacto significativo en la terapia de reemplazo de células beta cuando se trasplantan junto con células beta, mejorando la supervivencia del injerto⁵³.

Los efectos beneficiosos de las MSC en la DT1 se pueden atribuir a la IL-4 secretada y a la inducción de la maduración de células T *naive* hacia Th2. Además, las MSC pueden inhibir de manera directa e indirecta a través de diferentes vías, como la producción de IL-17 o la inducción de apoptosis de células beta mediada por Fas, o alterando la maduración y la activación de células presentadoras de antígeno, principalmente células dendríticas, mediante la secreción de prostaglandina E2, IL-6 y factor estimulante de colonias de macrófagos^{58,59}.

En diferentes experimentos se han usado MSC cocultivadas con islotes de ratones o de humanos. En uno de ellos diseñaron MSC para expresar PD-L1 y CTLA-4 con el fin de mejorar aún más sus efectos inmunoprotectores. Las MSC ofrecieron un efecto protector local y mejoraron de manera significativa la viabilidad y la función de los islotes durante un máximo de 100 días cuando se trasplantaron conjuntamente en la cápsula renal de ratones diabéticos sin inmunosupresión, en comparación con las MSC de tipo salvaje. Las MSC rescataron los niveles de glucosa en sangre en ratones diabéticos y redujeron significativamente la presencia de células T efectoras en el sitio del trasplante, retrasando el rechazo del injerto⁶⁰.

En una comparación de los resultados de los estudios clínicos disponibles, las terapias con MSC derivadas de tejido adiposo y de médula ósea son muy controvertidas, lo que sugiere que pueden ser menos efectivas que la terapia con MSC derivadas de cordón umbilical (gelatina de Warthon) en la DT1. En un estudio prospectivo, no aleatorizado, con 53 participantes, de los cuales 33 tenían diagnóstico de DT1 de inicio en la edad adulta y 20 de inicio en la juventud, se infundieron MSC de cordón umbilical de donantes sanos en dos ciclos separados por 3 meses. Después de 1 año de seguimiento, en el 40.7% de los sujetos

del grupo tratado con MSC los niveles de péptido C fueron significativamente más altos que en el grupo de control. Tres sujetos del grupo tratado con MSC, y ninguno del grupo de control, lograron independencia de la insulina y se mantuvieron libres de insulina durante 3 a 12 meses. No hubo diferencia en los niveles de péptido C entre los grupos de pacientes con DT1 en cuanto a la edad de diagnóstico⁶¹.

Inmunización

Otro de los abordajes en auge es la inmunoterapia específica de antígeno, que consiste en la administración de autoantígenos por diferentes vías (insulina completa, proinsulina o péptidos relacionados con los islotes, como GAD65 o HSP60) con la finalidad de inducir tolerancia específica de las células T CD4+ y CD8+ para prevenir la activación de células T *naive* con potencial autorreactivo^{62,63}.

Por sus características tolerogénicas, las vías preferentes para la administración son la oral y la intranasal. Los primeros estudios en modelos preclínicos sugieren que la insulina oral o nasal podría tener eficacia en la prevención de la diabetes autoinmunitaria, y hallazgos posteriores señalan que una mejor opción de antígeno podría ser la prohormona proinsulina, como un objetivo inmunogénico más temprano. Un análisis *post hoc* de un gran ensayo clínico, en el que se usaron 7.5 mg diarios de insulina oral en niños en riesgo de padecer la enfermedad, propone que la inmunización con insulina podría reducir la progresión de la enfermedad⁶³. Los estudios también indican que podría ser necesaria la administración oral de dosis altas de insulina (67.5 mg) para inducir tolerancia inmunitaria. Los modelos preclínicos plantean que una dosificación frecuente o alta de antígeno podría funcionar eliminando las células T autoinmunitarias efectoras, mientras que una dosificación más baja y escalonada tendría un potencial mayor efecto sobre las vías reguladoras⁶⁴.

Un ejemplo de estudio de prevención primaria es el ensayo clínico aleatorizado Pre-POINT, en el cual la administración de insulina oral (67.5 mg/día) condujo a una respuesta inmunitaria reguladora sin hipoglucemia en niños con alto riesgo de DT1, que no presentaban signos de autoinmunidad de los islotes, lo que indica una inducción exitosa de la tolerancia oral⁶⁵.

Además, se han probado otras estrategias de administración de péptidos para favorecer las vías reguladoras. En un estudio se administró péptido de proinsulina por vía parenteral poco después del diagnóstico de DT1, y la retención de péptido C en los participantes tratados

se asoció con la producción de IL-10 estimulada por proinsulina, con una mayor expresión de FOXP3 por Treg y unos niveles basales bajos de células T citotóxicas específicas⁶².

Para determinar si la proinsulina era la causante de la preservación del péptido C, se realizó un estudio en el que se aplicó por vía intramuscular un plásmido de ADN modificado que codifica para la proinsulina en un grupo de 80 pacientes con DT1 (etapa 3). Los resultados mostraron que los niveles de péptido C mejoraron con todas las dosis (0.3-6.0 mg) en relación con el grupo que recibió placebo, y no se reportaron eventos adversos⁶⁶.

Con respecto a GAD65, este se ha aplicado en forma de conjugado con aluminio para inducir una contrarregulación del proceso autoinmunitario patológico, mediante la inducción de un perfil Th2, evitando la destrucción de las células beta. Sin embargo, aún no se ha logrado establecer su eficacia en la experimentación clínica⁶⁷.

Otro de los autoantígenos objeto de estudio es DiaPep277, un péptido de 24 aminoácidos derivado de la proteína Hsp60. Un estudio clínico multinacional (DIA-AID 1) de fase 3, aleatorizado, equilibrado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos, evaluó la seguridad y la eficacia de DiaPep277 en la preservación de la producción de insulina, en un grupo de 457 pacientes de entre 6 y 45 años de edad con diagnóstico de DT1 en etapa 3. Se les administró DiaPep277 subcutáneo o placebo de manera trimestral por 2 años. El estudio concluyó que el péptido fue bien tolerado y de bajo riesgo, pero no mostró diferencias significativas en la preservación del péptido C en comparación con el grupo que recibió placebo⁶⁸.

Los estudios en el campo de las terapias específicas de antígenos aún necesitan optimizar la dosificación y vincularse a biomarcadores que evalúen el tratamiento y su funcionalidad en las diferentes etapas de la enfermedad, con el fin de consolidar su potencial uso (Fig. 2). No obstante, los avances y la optimización de estos son considerables.

En la [tabla 1](#) se hace una comparación de las terapias abordadas en esta revisión.

Discusión

En la búsqueda de nuevas estrategias enfocadas en tratar la causa de la enfermedad, en lugar de solo controlar sus efectos, se han probado diversos blancos inmunoterapéuticos. Aun así, la DT1 sigue siendo una de las principales causas de retinopatía, insuficiencia renal y accidentes cerebrovasculares. En las últimas



Figura 2. Descripción general de las ventajas y desventajas de las actuales estrategias terapéuticas para la diabetes tipo 1.

cuatro décadas, el número de casos de DT1 ha aumentado de forma constante. Aunque la reciente aparición de análogos de la insulina de acción rápida y prolongada ha mejorado la calidad de vida de los pacientes con DT1, todavía quedan muchos desafíos por resolver.

Es importante reconocer las limitaciones que han tenido los diversos ensayos comentados en esta revisión, ya que incluso con los avances en diversas terapias es necesario realizar estudios con mayor cantidad de pacientes y con seguimientos a largo plazo. Será interesante analizar estudios comparativos de diferentes inmunoterapias con la finalidad de comprobar su eficacia, seguridad y capacidad de preservación del péptido C a lo largo de varios años. En general, se observa un riesgo bajo con el uso de diversos anticuerpos dirigidos contra las células T o sus productos, como el teplizumab (anti-CD3) y el abatacept (Ig-CTLA-4), así como de anticuerpos dirigidos contra citocinas, como el golimumab (anti-TNF- α) y los anti-IL-21. Cabe resaltar la eficacia que ha mostrado el uso de anti-CD3 en las etapas 2 y 3 de la enfermedad, al modificar su curso clínico, favorecer una menor dosificación de insulina y disminuir los riesgos de hipoglucemia.

Respecto a las terapias de expansión celular, principalmente las MSC y el trasplante de células beta, parecen estrategias que pueden llegar a lograr la remisión de la enfermedad. También habría que destacar el hecho de que la mayoría de los estudios se han realizado en pacientes con diagnóstico reciente, por lo que

las terapias mencionadas tendrían que explorarse para su potencial aplicación en un universo más amplio de pacientes con DT1.

Otro aspecto relevante es la aplicabilidad de estas terapias, pues considerando la relación costo-beneficio, por ahora, estos abordajes resultan costosos y no son ampliamente accesibles para todos los pacientes con DT1. Aunque las diferentes inmunoterapias basadas en anticuerpos han mostrado beneficios a corto plazo en la preservación de las células beta, los resultados han sido contradictorios a lo largo del tiempo. Esto, aunado a los efectos adversos, las limitaciones en el acceso, las pruebas solo en grupos específicos de pacientes y los costos de los tratamientos, en conjunto han constituido una barrera importante para su aplicación.

En un estudio de la relación costo-beneficio realizado en 2020, Mital y Nguyen⁶⁹ reportaron que los ciclos de tratamiento con teplizumab llegan a tener un costo de más de 100,000 USD por paciente, y estiman que para resultar rentable la aplicabilidad a diferentes grupos de riesgo el costo debería ser menor de 19,600 USD anuales.

Se ha analizado también la relación costo-efectividad de otras inmunoterapias para la DT1 de nueva aparición, como ATG en dosis baja (2.5 mg/kg), ATG en dosis alta (6.5 mg/kg), abatacept, rituximab y teplizumab. De todos ellos, el tratamiento con ATG en dosis bajas reporta un ahorro de aproximadamente 10,270 USD, con un coste per cápita que varía desde 5000 hasta 7000 USD para la ATG de dosis baja. Por su parte, los regímenes completos de abatacept por 2 años tienen un costo de al menos 30,000 USD, y el rituximab en cuatro infusiones tendría un costo de 15,000 a 20,000 USD⁷⁰. Entonces, la terapia con dosis bajas de ATG parece ser la que presenta una mejor relación costo-beneficio. No obstante, no se ha encontrado eficacia plena con ninguno de los tratamientos planteados.

En lo que respecta a las terapias basadas en trasplante celular, los costos tienden a ser aún más altos. El trasplante de islotes pancreáticos, que es uno de los más probados, se estima que cuesta alrededor de 13,872 USD, más los costos de su mantenimiento a lo largo de 20 años y el uso de inmunosupresores, alcanzando un costo estimado de 519,000 USD⁷¹. Una alternativa para evitar la administración de fármacos inmunosupresores sería el trasplante autólogo de iPSC humanas, pero esta terapia también genera unos altos costos derivados del bioproceso para obtener las células. Así mismo, el uso de células estromales y de islotes pancreáticos parece mejorar la calidad

Tabla 1. Inmunoterapias en la diabetes tipo 1

Tipo de terapia	Blanco terapéutico	Ventajas	Desventajas
Terapias dirigidas contra linfocitos o citocinas (anticuerpos dirigidos contra moléculas coestimuladoras y de activación celular con el objetivo de evitar la respuesta autorreactiva) ²⁹⁻⁵⁰	Rituximab (anti-CD20)	Preservación residual de la función de las células beta Disminución del requerimiento de insulina Potencial reducción de complicaciones a largo plazo	No modifica la fisiología subyacente Efectos adversos moderados
	Rituximab + Treg	Induce remisión temporal de la enfermedad	Depende de los perfiles celulares de cada individuo
	Teplizumab (anti-CD3)	Mejora la producción de insulina y la preservación del péptido C	Efectos adversos leves No favorece los niveles de HbA1c ni los requerimientos de insulina
	Abatacept (Ig-CTLA-4)	Mejora los niveles de péptido C Modula temporalmente la proporción de células T (<i>naive</i> , reguladoras y foliculares)	Efectos adversos graves No mejora la función de las células beta
	Globulina timocítica (ATG)	Preserva el péptido C en pacientes de reciente diagnóstico y en estadio 3 Retrasa la progresión de la enfermedad de etapa 2 a 3 Normaliza los niveles de HbA1c Disminuye los requerimientos de insulina	Efectos adversos leves Se requieren estudios de eficacia y seguridad a largo plazo
	Canakinumab (anti-IL1) + anakinra (agonista de IL-2)	Favorece la capacidad secretora de insulina	No preserva la función de las células beta Efectos secundarios leves
	Etanercept (proteína de fusión de TNF-R)	Disminuye los niveles de HbA1c	Efectos secundarios leves
	Golimumab (anti-TNF- α)	Favorece menores requerimientos de insulina y preservación de péptido C	Efectos secundarios leves
Anti-IL-21 + liraglutida (análogo de GLP-1)	Preserva la función residual de péptido C	Efectos secundarios leves	
Terapia farmacológica combinada (agentes inmunosupresores con el objetivo de reducir la respuesta autorreactiva) ⁵¹	Micofenolato de mofetilo + daziclumab (anti-IL-2)	Útil en otras enfermedades autoinmunitarias	No favorece la concentración de péptido C Efectos adversos graves
Terapias basadas en trasplante celular (pretende la repoblación con estirpes celulares funcionales) ⁵²⁻⁶⁰	Alotrasplante de islotes	Independencia insulínica Normalización de niveles de HbA1c Mejor control glucémico	Efectos adversos leves Riesgos asociados a la cirugía y a la inmunosupresión a largo plazo Costos elevados
	Xenotrasplante	Favorece niveles de normoglucemia	Faltan estudios en humanos
	Islotes derivados de células madre	Eficacia experimental	Menor respuesta en comparación con trasplante de islotes Requiere optimización de los procesos de obtención celular
	Células madre mesenquimales	Disminuye la respuesta autorreactiva Mejora la viabilidad de las células beta en modelos murinos Mejora el nivel de péptido C	Los estudios en humanos han resultado controvertidos No se alcanza la independencia insulínica

(Continúa)

Tabla 1. Inmunoterapias en la diabetes tipo 1 (*continuación*)

Tipo de terapia	Blanco terapéutico	Ventajas	Desventajas
Inmunización de antígenos específicos (busca inducir tolerancia específica para prevenir la respuesta autorreactiva contra componentes pancreáticos) ⁶²⁻⁶⁷	Administración oral de GAD, HSP60, insulina	Potencial prevención en personas con alto riesgo para diabetes tipo 1 Terapias de bajo riesgo Favorece vías de regulación inmunitaria Preservación de péptido C	Falta de optimización de dosis y eficacia clínica para generar tolerancia en las diferentes etapas de la enfermedad

GAD: glutamato descarboxilasa; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; HbA1c: hemoglobina glucosilada; HSP60: proteína de choque térmico 60; TNF-R: receptor del factor de necrosis tumoral; Treg: células T reguladoras.

de vida de los pacientes, pero alcanzan costos de hasta 80,000 USD anuales^{72,73}. Por lo tanto, este tipo de abordajes, aunque prometedores, requieren aún importantes avances en cuanto a adecuación y abatimiento de costos para mejorar su aplicabilidad y disponibilidad.

Conclusiones

Los diversos blancos inmunoterapéuticos han tenido resultados promisorios. Aunque por ahora se ha descartado la idea de una remisión total por parte de anticuerpos dirigidos a células o citocinas, sí se puede hablar de la eficacia que han mostrado estos tratamientos para preservar las células beta pancreáticas, cambiando significativamente la evolución de la enfermedad y modificando las estrategias terapéuticas convencionales.

Las terapias de reemplazo de células madre, las técnicas de expansión celular y un desarrollo reorientado de terapias combinadas de bajo riesgo, que sean bien toleradas, son las vías preventivas y terapéuticas emergentes más prometedoras. Al mismo tiempo, los esfuerzos para predecir o diagnosticar la DT1 lo antes posible son igualmente importantes, dado que incluso las mejores intervenciones deben introducirse lo antes posible para preservar o rescatar eficazmente a las células beta de la destrucción autoinmunitaria.

El abordaje inmunológico de la DT1 resulta prometedor en relación con sus pocos riesgos, aunque se debe continuar explorando y desarrollando vías de tolerancia inmunitaria. Se requiere más investigación para conocer cómo modular la respuesta inmunitaria y generar áreas de desarrollo de estas terapias.

Financiamiento

Este trabajo fue financiado en parte por el Instituto Mexicano del Seguro Social (número de registro R-2023-785-028).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

- Von Scholten BJ, Kreiner FF, Gough SCL, von Herrath M. Current and future therapies for type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2021;64:1037-48.
- Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015;38:1964-74.
- Katsarou A, Gudbjörnsdóttir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17016.
- Greenbaum CJ, Lord S, Speake C. Type 1 diabetes mellitus: prevention and disease-modifying therapy. *UpToDate*; 2024. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/type-1-diabetes-mellitus-prevention-and-disease-modifying-therapy/print>.
- Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, Ilonen J, Lernmark Å, Hagopian WA, et al. TEDDY Study Group. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia*. 2015;58:980-7.
- Mobasser M, Shirmohammadi M, Amiri T, Vahed N, Hosseini Fard H, Ghojzadeh M. Corrigendum to: Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis Mobasser M, Shirmohammadi M, Amiri T, Vahed N, Hosseini Fard H, Ghojzadeh M. *Health Promot Perspect*. 2020 Mar 30;10(2):98-115. doi: 10.34172/hpp.2020.18. *Health Promot Perspect*. 2024;14:202-5.
- Faradji-Hazán RN, Valenzuela-Lara M, Díaz-Barriga Menchaca AP, Almeda-Valdes P, Antonio-Villa NE, Vidrio-Velazquez M, et al. Type 1 diabetes care in Mexico: an analysis of the RENACED-DT1 National Registry. *Rev Invest Clin*. 2021;73:222-30.
- Erich HA, Zeidler A, Chang J, Shaw S, Raffel LJ, Klitz W, et al. HLA class II alleles and susceptibility and resistance to insulin dependent diabetes mellitus in Mexican-American families. *Nat Genet* 1. 1993;3: 358-64.

9. Lucier, J., & Mathias, P. M. (2024). Type 1 Diabetes. In StatPearls. StatPearls Publishing.
10. Holt RIG, DeVries J, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2021;64:2609-52.
11. Bakay M, Pandey R, Grant SFA, Hakonarson H. The genetic contribution to type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2019;19:116.
12. Redondo MJ, Onengut-GS, Gaulton KJ. (2023). Genetics of Type 1 Diabetes. In J. M. Lawrence et al. (Eds.). *Diabetes in America*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK).
13. Beyerlein A, Donnachie E, Jergens S, Ziegler AG. Infections in early life and development of type 1 diabetes. *JAMA*. 2016;315:1899-901.
14. Roep BO, Thomaïdous S, van Tienhoven R, Zaldumbide A. Type 1 diabetes mellitus as a disease of the β -cell (do not blame the immune system?). *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17:150-61.
15. Roep, BO, Thomaïdous S, van Tienhoven, R, & Zaldumbide A. (2021). Type 1 diabetes mellitus as a disease of the β -cell (do not blame the immune system?). *Nature reviews. Endocrinology*, 17(3), 150–161.
16. Sosenko JM, Skyler JS, DiMeglio LA, Beam CA, Krischer JP, Greenbaum CJ, et al. A new approach for diagnosing type 1 diabetes in autoantibody-positive individuals based on prediction and natural history. *Diabetes Care*. 2015;38:271-6.
17. Oling V, Reijonen H, Simell O, Knip M, Ilonen J. Autoantigen-specific memory CD4+ T cells are prevalent early in progression to type 1 diabetes. *Cell Immunol*. 2012;273:133-9.
18. Wise J. Type 1 diabetes still shortens life span, Scottish study finds. *BMJ (Clinical research ed.)*, 350, h59.
19. American Diabetes Association (2020). 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes care*, 43(Suppl 1), S98–S110. <https://doi.org/10.2337/dc20-S009>.
20. Helminen O, Aspholm S, Pokka T, Ilonen J, Simell O, Veijola R, et al. OGTT and random plasma glucose in the prediction of type 1 diabetes and time to diagnosis. *Diabetologia*. 2015;58:1787-96.
21. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, Rawshani A, Hattersley AT, Svensson AM, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet*. 2018;392:477-86.
22. Petrie JR, Sattar N. Excess cardiovascular risk in type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2019;139:744-47.
23. Pathak V, Pathak NM, O'Neill CL, Guduric-Fuchs J, Medina RJ. Therapies for type 1 diabetes: current scenario and future perspectives. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2019;12:1179551419844521.
24. Shah RB, Patel M, Maahs DM, Shah VN. Insulin delivery methods: past, present and future. *Int J Pharm Investig*. 2016;6:1-9. doi:10.4103/2230-973X.176456
25. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes*. 2008; 57:3169-76. doi:10.2337/db08-1084
26. Genuth S. Insights from the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study on the use of intensive glycemic treatment to reduce the risk of complications of type 1 diabetes. *Endocr Pract*. 2006;12(Suppl 1):34-41.
27. Baidal DA, Ballou CM, Rickels MR, Berney T, Pattou F, Payne EH, et al.; C1TR Investigators. Predictive value of C-peptide measures for clinical outcomes of β -cell replacement therapy in type 1 diabetes: report from the Collaborative Islet Transplant Registry (C1TR). *Diabetes Care*. 2023; 46:697-703.
28. Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Bundy B, Becker DJ, Gitelman SE, Goland R, et al. Type 1 Diabetes TrialNet Anti-CD20 Study Group. B-lymphocyte depletion with rituximab and β -cell function: two-year results. *Diabetes Care*. 2014;37:453-9.
29. Zieliński M, Żalińska M, Iwaszkiewicz-Grześ D, Gliwiński M, Hennig M, Jaźwińska-Curyło A, et al. Combined therapy with CD4+ CD25highCD127- T regulatory cells and anti-CD20 antibody in recent-onset type 1 diabetes is superior to monotherapy: randomized phase I/II trial. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24:1534-43.
30. Hanif N, Anwer F. Rituximab. [Updated 2024 Feb 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564374/>
31. Zieliński M, Sakowska J, Iwaszkiewicz-Grześ D, Gliwiński M, Hennig M, Żalińska M, et al. PD-1 receptor (+) T cells are associated with the efficacy of the combined treatment with regulatory T cells and rituximab in type 1 diabetes children via regulatory T cells suppressive activity amelioration. *Int Immunopharmacol*. 2024;132:111919.
32. Linsley PS, Greenbaum CJ, Rosasco M, Presnell S, Herold KC, Dufort MJ. Elevated T cell levels in peripheral blood predict poor clinical response following rituximab treatment in new-onset type 1 diabetes. *Genes Immun*. 2019; 20:293-307.
33. Herold KC, Hagopian W, Auger JA, Poumian-Ruiz E, Taylor L, Donaldson D, et al. Anti-CD3 monoclonal antibody in new-onset type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2002;346:1692-8.
34. Herold KC, Gitelman SE, Gottlieb PA, Knecht LA, Raymond R, Ramos EL. Teplizumab: A disease-modifying therapy for type 1 diabetes that preserves β -cell function. *Diabetes Care*. 2023;46:1848-56.
35. Perdigo AL, Preston-Hurlburt P, Clark P, Long SA, Linsley PS, Harris KM, et al. Immune Tolerance Network. Treatment of type 1 diabetes with teplizumab: clinical and immunological follow-up after 7 years from diagnosis. *Diabetologia*. 2019;62:655-64.
36. Herold KC, Gitelman SE, Ehlers MR, Gottlieb PA, Greenbaum CJ, Hagopian W, et al.; AbATE Study Team. Teplizumab (anti-CD3 mAb) treatment preserves C-peptide responses in patients with new-onset type 1 diabetes in a randomized controlled trial: metabolic and immunologic features at baseline identify a subgroup of responders. *Diabetes*. 2013;62:3766-74.
37. Ramos EL, Dayan CM, Chatenoud L, Sumnik Z, Simmons KM, Szybowska A, et al.; PROTECT Study Investigators. Teplizumab and β -cell function in newly diagnosed type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2023;389:2151-61.
38. Long SA, Thorpe J, DeBerg HA, Gersuk V, Eddy J, Harris KM, et al. Partial exhaustion of CD8 T cells and clinical response to teplizumab in new-onset type 1 diabetes. *Sci Immunol*. 2016;1:eaa17793.
39. Grando Alves G, Cunha L, Henkes Machado R, Lins de Menezes V. Safety and efficacy of teplizumab in the treatment of type 1 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26:2652-61.
40. Herrero-Beaumont G, Martínez-Calatrava M, Castañeda S. Abatacept mechanism of action: concordance with its clinical profile. *Reumatol Clin*. 2012;8:78-83.
41. Lenschow DJ, Ho SC, Sattar H, Rhee L, Gray G, Nabavi N, et al. Differential effects of anti-B7-1 and anti-B7-2 monoclonal antibody treatment on the development of diabetes in the nonobese diabetic mouse. *J Exper Med*. 1995;181:1145-55.
42. Orban T, Bundy B, Becker DJ, DiMeglio LA, Gitelman SE, Goland R, et al. Co-stimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;378:9789:412-19.
43. Russell WE, Bundy B, Anderson MS, Cooney LA, Gitelman SE, Goland RS, et al.; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Abatacept for delay of type 1 diabetes progression in stage 1 relatives at risk: a randomized, double-masked, controlled trial. *Diabetes Care*. 2023;46:1005-13.
44. Haller MJ, Long SA, Blanchfield JL, Schatz DA, Skyler JS, Krischer JP, et al.; Type 1 Diabetes TrialNet ATG-GCSF Study Group. Low-dose anti-thymocyte globulin preserves C-peptide, reduces HbA1c, and increases regulatory to conventional T-cell ratios in new-onset type 1 diabetes: two-year clinical trial data. *Diabetes*. 2019;68:1267-76.
45. Foster TP, Jacobsen LM, Bruggeman B, Salmon C, Hosford J, Chen A, et al. Low-dose antithymocyte globulin: a pragmatic approach to treating stage 2 type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2024;47:285-9.
46. Lu J, Liu J, Li L, Lan Y, Liang Y. Cytokines in type 1 diabetes: mechanisms of action and immunotherapeutic targets. *Clin Transl Immunol*. 2020; 9:e1122.
47. Moran A, Bundy B, Becker DJ, DiMeglio LA, Gitelman SE, Goland R, et al.; Type 1 Diabetes TrialNet Canakinumab Study Group. Interleukin-1 antagonism in type 1 diabetes of recent onset: two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet*. 2013;381:1905-15.
48. Mastrandrea L, Yu J, Behrens T, Buchlis J, Albini C, Fournier S, et al. Etanercept treatment in children with new-onset type 1 diabetes: pilot randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Diabetes Care*. 2009;32:1244-9.
49. Quattrin T, Haller MJ, Steck AK, Felner EI, Li Y, Xia Y, et al. Golimumab and beta-cell function in youth with new-onset type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383:2007-17.
50. von Herrath M, Bain CS, Bode B, Clausen JO, Coppieters K, Gaysina L, et al. Anti-interleukin-21 antibody and liraglutide for the preservation of β -cell function in adults with recent-onset type 1 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9:121-224.
51. Gottlieb PA, Quinlan S, Krause-Steinrauf H, Greenbaum CJ, Wilson DM, Rodriguez H, et al.; Type 1 Diabetes TrialNet MMF/DZB Study Group. Failure to preserve beta-cell function with mycophenolate mofetil and daclizumab combined therapy in patients with new-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33:826-32.
52. Vrochides D, Paraskevas S, Papanikolaou V. Transplantation for type 1 diabetes mellitus. *Whole organ or islets?* *Hippokratia*. 2009;13:6-8.
53. Jayagaran A, Lu CE, Zbinden A, Birkenfeld AL, Brucker SY, Layland SL. Type 1 diabetes and engineering enhanced islet transplantation. *Adv Drug Deliv Rev*. 2022;189:114481.
54. Nagy G, Szekeley TE, Somogyi A, Herold M, Herold Z. New therapeutic approaches for type 1 diabetes: disease-modifying therapies. *World J Diabetes*. 2022; 13:835-50.
55. Shin JS, Kim JM, Kim JS, Min BH, Kim YH, Kim HJ, et al. Long-term control of diabetes in immunosuppressed nonhuman primates (NHP) by the transplantation of adult porcine islets. *Am J Transplant*. 2015;15: 2837-50.
56. Balboa D, Barsby T, Lithovius V, Saarimäki-Vire J, Omar-Hmeidi M, Dyachok O, et al. Functional, metabolic and transcriptional maturation of human pancreatic islets derived from stem cells. *Nat Biotechnol*. 2022;40:1042-55.

57. Davis JC, Alves TC, Helman A, Chen JC, Kenty JH, Cardone RL, et al. Glucose response by stem cell-derived cells in vitro is inhibited by a bottleneck in glycolysis. *Cell Rep.* 2020;31:107623.
58. Ghoneim MA, Gabr MM, El-Halawani SM, Refaie AF. Current status of stem cell therapy for type 1 diabetes: a critique and a prospective consideration. *Stem Cell Res Ther.* 2024;15:23.
59. Czarnicka Z, Dadheech N, Razavy H, Pawlick R, Shapiro AMJ. The current status of allogeneic islet cell transplantation. *Cells.* 2023;12:20:2423.
60. Wang X, Wang K, Yu M, Velluto D, Hong X, Wang B, et al. Engineered immunomodulatory accessory cells improve experimental allogeneic islet transplantation without immunosuppression. *Sci Adv.* 2022;8:eabn0071.
61. Lu J, Shen SM, Ling Q, Wang B, Li LR, Zhang W, et al. One repeated transplantation of allogeneic umbilical cord mesenchymal stromal cells in type 1 diabetes: an open parallel controlled clinical study. *Stem Cell Res Ther.* 2021;12:340.
62. Roep BO, Wheeler DC, Peakman M. Antigen-based immune modulation therapy for type 1 diabetes: the era of precision medicine. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:65-74.
63. Mao RF, Chen YY, Diao EJ, Chang X, Chi ZJ, Wang YF. Oral tolerance therapy in type 1 diabetes mellitus. *Chin Med J (Engl).* 2020;134:44-6.
64. Vehik K, Cuthbertson D, Ruhl H, Schatz DA, Peakman M, Krischer JP. DPT-1 and TrialNet Study Groups. Long-term outcome of individuals treated with oral insulin: diabetes prevention trial-type 1 (DPT-1) oral insulin trial. *Diabetes Care.* 2011;34:1585-90.
65. Bonifacio E, Ziegler AG, Klingensmith G, Schober E, Bingley PJ, Rotenkolber M, et al.; Pre-POINT Study Group. Effects of high-dose oral insulin on immune responses in children at high risk for type 1 diabetes: the Pre- POINT randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;313:1540-9.
66. Roep BO, Solvason N, Gottlieb PA, Abreu JRF, Harrison LC, Eisenbarth GS, et al.; BHT-3021 Investigators. Plasmid-encoded proinsulin preserves C-peptide while specifically reducing proinsulin-specific CD8+ T cells in type 1 diabetes. *Sci Transl Med.* 2013;5:191ra82.
67. Ludvigsson J, Krisky D, Casas R, Battelino T, Castaño L, Greening J, et al. GAD65 antigen therapy in recently diagnosed type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2012;366:433-42.
68. Raz I, Ziegler AG, Linn T, Schernthaner G, Bonnici F, Distiller LA, et al.; DIA-AID 1 Writing Group. Treatment of recent-onset type 1 diabetic patients with DiaPep277: results of a double-blind, placebo-controlled, randomized phase 3 trial. *Diabetes Care.* 2014;37:1392-400.
69. Mital S, Nguyen HV. Cost effectiveness of teplizumab for prevention of type 1 diabetes among different target patient groups. *Pharmacoeconomics.* 2020;38:1359-72.
70. Nguyen HV, Schatz DA, Mital S, Jacobsen LM, Haller MJ. Cost-effectiveness of low-dose antithymocyte globulin versus other immunotherapies for treatment of new-onset type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2022;24:258-67.
71. Kroon E, Martinson LA, Kadoya K, Bang AG, Kelly OG, Eliazer S, et al. Pancreatic endoderm derived from human embryonic stem cells generates glucose-responsive insulin-secreting cells in vivo. *Nat Biotechnol.* 2008;26:443-52.
72. Moassesfar S, Masharani U, Frassetto LA, Szot GL, Tavakol M, Stock PG, et al. A comparative analysis of the safety, efficacy, and cost of islet versus pancreas transplantation in nonuremic patients with type 1 diabetes. *Am J Transplant.* 2016;16:518-26.
73. Inoue R, Nishiyama K, Li J, Miyashita D, Ono M, Terauchi Y, et al. The feasibility and applicability of stem cell therapy for the cure of type 1 diabetes. *Cells* 2021;10:1589.