









Utilización de la nanotecnología en la prevención de la diabetes mellitus tipo 1: modificando genes para salvar vidas

Using nanotechnology in the prevention of type 1 diabetes mellitus: modifying genes to save lives

 María Belén Medina MD.¹  María Morales MD. MSc.¹  Andrea Ochoa MD. MSc.¹  Darwin Tobar MD. MSc.¹  Alba Tixilema MD.¹  Jessica Chicaiza MD.¹  Melina Goyes MD. MSc.¹  Ángel Chicaiza MD.¹

¹Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social, Cuenca, Ecuador. Proyecto de investigación: “Abordaje interdisciplinario en el diagnóstico, monitorización y tratamiento de la diabetes en América Latina y el Caribe”.

*Autor de correspondencia: María Belén Medina MD. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social, Cuenca, Ecuador. Proyecto de investigación: “Abordaje interdisciplinario en el diagnóstico, monitorización y tratamiento de la diabetes en América Latina y el Caribe”. Correo electrónico: mabelenmr@gmail.com

Received/Recibido: 06/28/2022 Accepted/Aceptado: 09/15/2022 Published/Publicado: 11/30/2022 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.7706484>

Resumen

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una condición médica con una alta tasa de morbilidad y mortalidad para la cual aún no existe una cura. Aunque el correcto manejo médico con terapia insulínica mejora la calidad de vida de los pacientes y disminuye la aparición de complicaciones, la problemática persiste. Por ende, urge la necesidad de buscar soluciones alternativas. La modificación del sistema inmunológico por inducción de tolerancia o por modificación genética ha ganado popularidad en los últimos años, sobre todo con los recientes avances en nanotecnología. El objetivo de esta revisión es evaluar la evidencia actual en relación a las intervenciones con nanotecnología y modificación génica en el contexto de pacientes con DM1, con la intención de evaluar su efectividad y viabilidad en el ámbito clínico.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 1, nanotecnología, modificación génica, tratamiento antidiabético.

Abstract

Type 1 diabetes mellitus (DM1) is a medical condition with high rates of morbidity and mortality, for which no cure exists yet. Although correct management with insulin therapy improves patients' quality of life and reduces the development of complications, these problems persist. Thus, developing alternative solutions is urgent. Modification of the immunologic system by inducing tolerance or by genetic modification has gained popularity in recent years, especially with the novel advances in nanotechnology. The objective of this review is to evaluate the current evidence regarding interventions with nanotechnology and genetic modification in the context of patients with DM1, with the intent of assessing their effectiveness and viability in the clinical setting.

Keywords: Type 1 diabetes mellitus, nanotechnology, genetic modification, antidiabetic treatment.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) en la actualidad representa un genuino problema de salud pública dado su alta prevalencia y el sinnúmero de comorbilidades asociadas a la misma¹. En este sentido, la DM2 representa casi el 90% de la totalidad de casos de DM en el mundo, seguido en frecuencia por la DM1². Sin embargo, el punto álgido de la DM1 recae en que la principal población afligida son los individuos pediátricos³. Si a lo anterior agregamos que la DM1 tiene una tendencia a debutar con cetoacidosis diabética (CAD), obtenemos una problemática importante en temas de diagnóstico temprano y tratamiento oportuno³.

La epidemiología de la DM1 es bastante puntual, esta representa aproximadamente el 5% de todos los casos de DM, afectando a aproximadamente 20 millones de individuos en el mundo. Sin embargo, en individuos menores de 20 años la DM1 representa casi la totalidad de los casos de DM⁴. En otro orden de ideas, los costos económicos por caso individual de DM1 superan con creces a los de un paciente con DM2. Un estudio realizado en Estados Unidos estima que los costos médicos, así como otros gastos asociados a la enfermedad componen la exorbitante suma de \$14,4 billones de dólares al año⁵. Además, la DM1 no está exenta de complicaciones como la retinopatía, nefropatía, neuropatía y enfermedades cardiovasculares (ECV), las cuales representan la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con DM1, seguido por la CAD y las crisis de hipoglicemia asociadas al tratamiento⁶.

Aunque el rol del control glicémico estricto ha mostrado reducir el riesgo de complicaciones asociadas a la DM, otro cuerpo sustancial de evidencia del mundo real muestra que las tasas de complicación siguen siendo preocupantemente elevadas⁷. En este sentido, se han buscado diseñar otras aproximaciones terapéuticas que permitan abordar la DM1 desde una perspectiva nunca propuesta anteriormente, la prevención. Con los avances actuales en nanotecnología y modificación génica, diferentes investigaciones han establecido propuestas prometedoras para la reducción de la incidencia de la DM1 y sus complicaciones⁸. El objetivo de esta revisión es evaluar la evidencia actual en relación a las intervenciones con nanotecnología y modificación génica en el contexto de pacientes con DM1, con la intención de evaluar su efectividad y viabilidad en el ámbito clínico.

Nuevos avances en nanotecnología en el manejo de la diabetes mellitus tipo 1

La nanotecnología es un terreno relativamente nuevo en el siglo XXI, y su aplicación en la medicina resulta aún más novedosa. El principio básico detrás de la nanotecnología consiste en la utilización de átomos o moléculas arreglados de una manera específica para generar materiales con propiedades y aplicaciones únicas, cuya estructura varía entre los 0,1 y los 100 nm⁹. Los nanomateriales poseen cualida-

des ópticas, eléctricas y magnéticas únicas que pueden ser utilizadas en múltiples escenarios, incluyendo la medicina. A diferencia de otros productos de la ingeniería, los nanomateriales no obedecen las leyes clásicas de física o química, sino que están gobernados por las leyes de la mecánica cuántica¹⁰. En resumen, la nanotecnología es la ingeniería de los objetos y sistemas funcionales a una escala atómica.

Nanomedicina es el término que se ha acuñado para la implementación de la nanotecnología en el ámbito médico. Aunque la nanomedicina es una entidad relativamente joven, un sinnúmero de investigaciones han evaluado su utilidad en diferentes renglones de la medicina, pasando por las imágenes diagnósticas, los sistemas de administración de medicamentos, la construcción de tejidos por bioingeniería e implantes de tejido bioactivo¹¹. Adicionalmente, se ha investigado la utilidad de la nanotecnología en un número considerable de enfermedades como las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, las enfermedades musculoesqueléticas, trastornos psiquiátricos, infecciones bacterianas y virales, hipertensión y DM por mencionar algunas¹².

A la fecha se reconoce la existencia de múltiples tipos de nanopartículas, que varían en tamaño, propiedades y aplicación clínica. Primeramente, los modelos micelares consisten en una estructura vesicular constituida por lípidos y moléculas anfifílicas con un núcleo hidrofóbico y una capa externa hidrofílica¹³. Dada la constitución única de los sistemas micelares estos son utilizados para aumentar la biodisponibilidad de drogas hidrofóbicas, así como también son utilizados para el desarrollo y diseño de productos cosméticos y de cuidado de la piel¹⁴. Por otro lado, los liposomas son otro tipo de sistema que consiste en partículas esféricas constituidas esencialmente por bicapas lipídicas. Uno de los caracteres distintivos de los liposomas es su versatilidad, dado que su superficie se puede modificar con diferentes polímeros, anticuerpos, proteínas, entre otras¹². No es menester de esta revisión abordar todos los tipos de sistemas de nanopartículas, pero a manera de conocimiento general es importante conocer que existen más modelos además de los expuestos anteriormente¹⁵.

La receptividad hacia la aplicación de la nanotecnología en enfermedades como la DM ha sido bastante buena, considerando las diferentes ventajas que ofrece su aplicación en comparación con los sistemas convencionales¹⁵. Un ejemplo claro serían los sistemas convencionales de medición de glucosa, que suponen necesariamente un procedimiento doloroso para el paciente para poder obtener una medición confiable. Sin embargo, en la actualidad se han logrado diseñar sistemas de medición continua de glucosa a través de nanotecnología que ofrecen una medición fiable sin la necesidad de utilizar pinchazos¹⁶. El mismo principio aplica para la administración de insulina, gracias a los avances en nanotecnología se han abierto puertas a nuevas vías de administración como la vía oral, inhalada e incluso parches de liberación subcutánea con su propio sistema de dosificación¹⁷.

Aunque las aplicaciones anteriormente expuestas benefician directamente a los pacientes con DM1, esto solo

facilita la adherencia a un correcto control glicémico. Si bien esta forma parte imprescindible del tratamiento de la DM1, se ha demostrado que las complicaciones como la retinopatía y la nefropatía diabética siguen siendo prevalentes incluso en individuos bajo regímenes estrictos, sin mencionar el riesgo de hipoglicemia por la administración de insulina⁷. Por tal motivo, se ha investigado la posibilidad de abordar la DM1 desde una perspectiva diferente, más orientada hacia la etiología genética e inmunológica. En efecto, se ha investigado la posibilidad de modificar la actividad de los linfocitos B y los linfocitos T, así como también se ha propuesto la utilización de los puntos de control inmunológicos¹⁸.

Es bien sabido que la homeostasis de la autotolerancia y autoinmunidad está comprometida en la DM1 por motivos genéticos y otros factores que afectan el sistema inmunológico¹⁹. Por tal motivo los investigadores han propuesto por largo tiempo prevenir, e incluso revertir, la DM1 a través de la supresión de la respuesta inmunológica a sus propios antígenos a través de la reconstrucción del sistema de inmunotolerancia por medio de la exposición selectiva de antígenos, lo cual de forma indirecta implica cierto nivel de modificación génica²⁰. Aunque la evidencia actual sugiere que la inmunotolerancia puede inducirse a través de la exposición sostenida a estimulación antigénica, existe la problemática de que la administración de péptidos y proteínas como antígenos puede inducir hipersensibilidad²⁰. Por tanto, para subsanar la problemática anterior se ha propuesto la idea de utilizar nanotransportadores (NT) como medio para la administración de antígenos en el contexto de la DM1²¹.

Los primeros indicios de la utilización de nanotecnología en la modificación de la tolerancia inmunológica datan del año 2015. Yoon y cols²² diseñaron dos tipos de NT para constituir una vacuna; el primero estaba constituido por micropartículas de ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA) recubierto con moléculas de insulina deformadas. Por otro lado, el segundo estaba constituido por un hidrogel peptídico que contenía factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos (FEC-MG) y un agonista del receptor tipo toll 9 (TLR9). Tras 3 administraciones subcutáneas en ratones diabéticos no obesos (RDNO) se determinó que la aparición de la DM1 se retrasó hasta 20 semanas y las tasas de supervivencia incrementaron de 0% a 40%. Los mismos autores más adelante diseñaron un sistema dual de micropartículas que consistía en una porción fagocitable y una no fagocitable con diferentes componentes que también logró retrasar la aparición de la DM1 en modelos animales²³.

Asimismo, otros autores han implementado modelos monoparticulados buscando otras alternativas menos complejas a los diseños anteriormente expuestos. Concretamente, Chen y cols²⁴ utilizaron micropartículas formadas por dextrano acetilado que contenían rapamicina y el péptido P31, molécula reconocida como diabetogénica. El estudio concluyó que esta combinación era capaz de inducir un nivel de tolerancia efectiva, logrando prevenir eficazmente la

aparición de la DM1. Por otro lado, Yeste y cols²⁵ diseñaron nanopartículas con una superficie modificada con átomos de oro (AuNP), las cuales contenían moléculas tolerogénicas como la proinsulina. Estas AuNP fueron administradas durante 1 mes por vía intraperitoneal en RDNO y se encontró una franca mejoría en la tolerabilidad de las células dendríticas, así como una reducción en la respuesta inflamatoria de las células T efectoras. Eventualmente, la aplicación de este modelo resultó en un retraso del desarrollo de la DM1 que fue estadísticamente significativa al compararla con el grupo control²⁵.

En otro orden de ideas, el acercamiento netamente genético a la prevención de la DM1 ha sido intentado numerosas veces a lo largo de la historia a través de la utilización de plásmidos, ARN pequeño de interferencia (ARNpi) y otros modelos funcionales de ácidos nucleicos (AN)²⁶. No obstante, dada la susceptibilidad a degradación por parte de los AN, su efectividad terapéutica resulta muy variable. En relación con lo anterior, se ha demostrado que los NT pueden proteger de manera eficaz a los AN de ser degradados, promover su transferencia al órgano diana y asegurar la eficiencia de la transfección²⁷. En el contexto de la DM1 los AN implementados están diseñados para intervenir en la función de las células inmunológicas que participan en la patogénesis de dicha enfermedad, promoviendo la expresión o inhibición de genes con la intención de restaurar la homeostasis del sistema inmunológico⁸.

En este sentido, Lee y cols²⁸ diseñaron un NT a base de ácido glicólico poliaminobutilado (AGPB) cuyo contenido era plásmidos que codificaban para interleucina 4 y 10 (IL-4, IL-10). Tras la administración por vía endovenosa en RDNO se encontró que los individuos que recibieron los plásmidos en forma de NT presentaron una mayor expresión de IL-4 e IL-10 que aquellos del grupo control y aquellos que recibieron los plásmidos en forma libre, retrasando así la aparición de insulinitis autoinmune. De la misma manera, Phillips y cols²⁹ diseñaron microesferas con nucleótidos antiCD40, antiCD80 y antiCD86 para administrarlos en los nódulos linfáticos peripancreáticos. Como resultado se obtuvo una menor expresión de linfocitos CD40, CD80 y CD86, lo cual se tradujo en una menor reactividad a los antígenos pancreáticos, retrasando y previniendo la aparición de DM1, e incluso revirtiendo la DM1 en animales con reciente aparición de la enfermedad sin comprometer significativamente el sistema inmunológico del huésped.

Conclusión

La DM1 es una condición médica con una alta tasa de morbilidad y mortalidad para la cual aún no existe una cura. Aunque el correcto manejo médico con terapia insulínica mejora la calidad de vida de los pacientes y disminuye la aparición de complicaciones, la problemática persiste. Por ende, urge la necesidad de buscar soluciones alternativas. La modificación del sistema inmunológico por inducción de tolerancia o por modificación genética ha ganado popularidad en los últimos años, sobre todo con los recientes avances en nanotecnología. Aunque la evidencia en modelos animales muestra que tanto la aproximación inmunológica como genética pueden ser eficientes para la prevención e incluso la reversión de esta condición, se siguen necesitando más investigaciones y ensayos humanos que permitan estandarizar esta práctica. Hasta entonces, la modificación genética e inmunológica sigue siendo un quizás en el mundo de la medicina, que seguramente se convertirá en una realidad en el futuro.

Referencias

1. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2020 Dec 4;44(Supplement_1):S15–33.
2. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health*. 2020 Mar;10(1):107–11.
3. Atkinson MA. The Pathogenesis and Natural History of Type 1 Diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Nov;2(11):a007641.
4. Menke A, Orchard TJ, Imperatore G, Bullard KM, Mayer-Davis E, Cowie CC. The prevalence of type 1 diabetes in the United States. *Epidemiol Camb Mass*. 2013 Sep;24(5):773–4.
5. Tao B, Pietropaolo M, Atkinson M, Schatz D, Taylor D. Estimating the Cost of Type 1 Diabetes in the U.S.: A Propensity Score Matching Method. *PLOS ONE*. 2010 Jul 9;5(7):e11501.
6. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet Lond Engl*. 2018 Jun 16;391(10138):2449–62.
7. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JYC, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005 Dec 22;353(25):2643–53.
8. Pan W, Zheng X, Chen G, Su L, Luo S, Wang W, et al. Nanotechnology's application in Type 1 diabetes. *WIREs Nanomedicine Nanobiotechnology* [Internet]. 2020 Nov [cited 2022 May 2];12(6). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/wnan.1645>
9. Gong R, Chen G. Preparation and application of functionalized nano drug carriers. *Saudi Pharm J*. 2016 May 1;24(3):254–7.
10. Buzea C, Pacheco II, Robbie K. Nanomaterials and nanoparticles: sources and toxicity. *Biointerphases*. 2007 Dec;2(4):MR17-71.
11. Farokhzad OC, Langer R. Nanomedicine: developing smarter therapeutic and diagnostic modalities. *Adv Drug Deliv Rev*. 2006 Dec 1;58(14):1456–9.
12. Lombardo D, Kiselev MA, Caccamo MT. Smart Nanoparticles for Drug Delivery Application: Development of Versatile Nanocarrier Platforms in Biotechnology and Nanomedicine. *J Nanomater*. 2019 Feb 27;2019:e3702518.
13. Husseini GA, Pitt WG. Micelles and Nanoparticles for Ultrasonic Drug and Gene Delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2008 Jun 30;60(10):1137–52.
14. Aziz Z, Mohd Nasir H, Ahmad A, Mohd-Setapar S, Peng W, Chuo SC, et al. Role of Nanotechnology for Design and Development of Cosmeceutical: Application in Makeup and Skin Care. *Front Chem*. 2019 Nov 13;7.
15. Sim S, Wong NK. Nanotechnology and its use in imaging and drug delivery (Review). *Biomed Rep*. 2021 May;14(5):42.
16. Cash KJ, Clark HA. Nanosensors and nanomaterials for monitoring glucose in diabetes. *Trends Mol Med*. 2010 Sep 23;16(12):584–93.
17. Bahman F, Greish K, Taurin S. Nanotechnology in Insulin Delivery for Management of Diabetes. *Pharm Nanotechnol*. 2019;7(2):113–28.
18. Nigam S, Bishop JO, Hayat H, Quadri T, Hayat H, Wang P. Nanotechnology in Immunotherapy for Type 1 Diabetes: Promising Innovations and Future Advances. *Pharmaceutics*. 2022 Mar;14(3):644.
19. Paschou SA, Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocr Connect*. 2017 Nov 30;7(1):R38–46.
20. Desai S, Buchade S, Chitlange S, Sharma H, Bhombe D, Shewale S, et al. Vaccines For Type 1 Diabetes: Prevention or Reversal? *Curr Diabetes Rev*. 2021;17(1):30–6.
21. Serra P, Garabatos N, Singha S, Fandos C, Garnica J, Solé P, et al. Increased yields and biological potency of knob-into-hole-based soluble MHC class II molecules. *Nat Commun*. 2019 Oct 29;10(1):4917.
22. Yoon YM, Lewis JS, Carstens MR, Campbell-Thompson M, Wasserfall CH, Atkinson MA, et al. A combination hydrogel microparticle-based vaccine prevents type 1 diabetes in non-obese diabetic mice. *Sci Rep*. 2015 Aug 17;5(1):13155.
23. Lewis JS, Dolgova NV, Zhang Y, Xia CQ, Wasserfall CH, Atkinson MA, et al. A combination dual-sized microparticle system modulates dendritic cells and prevents type 1 diabetes in prediabetic NOD mice. *Clin Immunol*. 2015 Sep 1;160(1):90–102.
24. Chen N, Kroger CJ, Tisch RM, Bachelder EM, Ainslie KM. Prevention of Type 1 Diabetes with Acetalated Dextran Microparticles Containing Rapamycin and Pancreatic Peptide P31. *Adv Healthc Mater*. 2018 Sep;7(18):1800341.
25. Yeste A, Takenaka MC, Mascanfroni ID, Nadeau M, Kenison JE, Patel B, et al. Tolerogenic nanoparticles inhibit T cell-mediated autoimmunity through SOCS2. *Sci Signal*. 2016 Jun 21;9(433):ra61–ra61.
26. Chellappan DK, Sivam NS, Teoh KX, Leong WP, Fui TZ, Chooi K, et al. Gene therapy and type 1 diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother*. 2018 Dec 1;108:1188–200.
27. Min Y, Roche KC, Tian S, Eblan MJ, McKinnon KP, Caster JM, et al. Antigen-capturing nanoparticles improve the abscopal effect and cancer immunotherapy. *Nat Nanotechnol*. 2017 Sep;12(9):877–82.
28. Lee M, Ko KS, Oh S, Kim SW. Prevention of autoimmune insulinitis by delivery of a chimeric plasmid encoding interleukin-4 and interleukin-10. *J Controlled Release*. 2003 Mar 7;88(2):333–42.
29. Phillips B, Nylander K, Harnaha J, Machen J, Lakomy R, Styche A, et al. A Microsphere-Based Vaccine Prevents and Reverses New-Onset Autoimmune Diabetes. *Diabetes*. 2008 Jun 1;57(6):1544–55.