

UN BRI DE CIÈNCIA

Ep 2. La diabetis tipus 1: quan la defensa t'ataca, amb Marta Vives Pi

MÚSICA

La diabetis no és una sola malaltia.

Tenim la diabetis tipus 2, la que afecta a més gent i s'emporta més titulars.

I la diabetis tipus 1, que sol afectar a nens i adolescents.

Aquestes malalties tenen en comú una pujada dels nivells de sucre en sang.

Però la diabetis tipus 2 és una malaltia metabòlica mentre que la tipus 1 és majoritàriament autoimmunitària.

MARTA *A Catalunya tenim uns 640, 650.000 pacients amb diabetis i d'aquests, doncs uns 64.000, 65.000 serien pacients amb diabetis tipus 1. Hem de tenir en compte que cada any es diagnostiquen un 4% més de casos de diabetis tipus 1.*

En aquesta malaltia les defenses ataquen i destrueixen cèl·lules sanes del propi organisme.

I no és l'única.

MARTA *Les malalties autoimmunitàries són un problema de salut cada vegada més greu perquè n'hi ha més de vuitanta identificades en aquests moments, afecten aproximadament un 10% de la població dels països desenvolupats i és molt preocupant que la incidència va en augment.*

Avui parlarem de les malalties autoimmunitàries i ens centrarem en la diabetis tipus 1.

ENTRA MÚSICA INTRO Veurem com afecta als malalts i què s'està investigant.

Un bri de ciència, el pòdcast de ciència de l'Institut de Recerca Germans Trias i Pujol

Amb Marta Vives Pi, líder del grup de recerca d'Immunologia de la Diabetis de l'IGTP, professora associada de la UAB i directora científica d'Ahead Therapeutics.

FORA MÚSICA INTRO

Segur que has sentit parlar de la celiàquia, l'artritis reumatoide, la diabetis tipus 1, la psoriasi, l'esclerosi múltiple o el lupus.

Totes aquestes malalties són autoimmunitàries.

Però què vol dir això? Com és que ens poden atacar les nostres pròpies defenses?

MARTA *Les defenses, funcionen per protegir-se de tot allò que és perillós: els microorganismes, siguin bacteris, virus, fongs, etc.–o les pròpies cèl·lules que es poden tornar canceroses. El sistema immunitari ha evolucionat per protegir-nos d'aquests perills i en la majoria dels casos funciona i funciona molt bé i ataca un virus, ataca un bacteri. Què passa? Doncs que en algunes persones aquestes defenses, enlloc d'anar contra allò que és perillós ataquen a les cèl·lules sanes. Això és el que coneixem com a manca de tolerància a allò propi. No protegim el que hem de protegir, que són les nostres cèl·lules i els nostres teixits. Comença aquest atac i això és crònic. És a dir, no és una cosa que s'aturi i es curi. No, no, no. Quan comença una malaltia autoimmunitària és per tota la vida. Per tant estem davant d'un problema important.*

El problema encara és més gran si tenim en compte que és molt difícil de predir i no se sap ben bé quins són els desencadenants.

S'han observat components genètics que predisposen a patir malalties autoimmunitàries

I components ambientals com la contaminació, les infeccions o, fins i tot, la manca d'infeccions.

Tots sumen una mica i fan a una persona més sensible a patir aquestes malalties.

MARTA *El cas que demostra això són els bessons idèntics. En el cas de la diabetis tipus 1, hi ha estudis que bessons idèntics que viuen en el mateix ambient, un fa una diabetis tipus 1 i l'altre, en un 50% dels casos la fa, en un 50% dels casos no la fa, i estan dintre del mateix ambient. Això ens diu que hi ha un altre factor, que els immunòlegs en diem factors estocàstics, que és el tipus de cèl·lules del sistema immunitari que té cadascú i que es generen a l'atzar, i això sí que pot ser un factor que faci que una persona tingui més cèl·lules que aniran a atacar uns teixits propis.*

MÚSICA

Les cèl·lules autoreactives de la diabetis tipus 1 principalment van contra la insulina, que és el seu autoantígen.

Identifiquen aquesta molècula i destrueixen a les cèl·lules que la produeixen: les cèl·lules beta, que es troben als illots de Langerhans del pàncrees.

MARTA *Si les posem totes juntes, en un adult, no pesen més d'un gram. És a dir, que la destrucció d'un gram de teixit, que és una misèria, ens pot donar un problema tan greu com és la diabetis tipus 1.*

A diferència dels ratolins, la destrucció de les cèl·lules beta en humans no és total.

La majoria són destruïdes, però en queden algunes que de tant en tant poden funcionar.

Hi ha intents de regeneració dels illots pancreàtics i és un tema molt interessant d'estudiar.

MARTA *El cos intenta regenerar aquestes cèl·lules beta, però com que hi ha aquesta autoimmunitat que està ben activa, és com si tiréssim gasolina al foc no? Aquestes cèl·lules beta que es regeneren, que en principi podria semblar una molt bona notícia, són portadores d'autoantígens i això el que fa és retroalimentar l'autoimmunitat i és el peix que es mossega la cua.*

En tot cas, quedin o no quedin algunes cèl·lules beta, els nivells baixos de la insulina que produeixen són un gran perill per l'organisme.

MARTA *La insulina és una hormona que permet que les cèl·lules captin la glucosa. La glucosa serà l'energia que faran servir les cèl·lules per sobreviure. O sigui que una manca d'insulina és una manca de poder utilitzar aquesta glucosa. Va pujant la concentració del sucre a la sang i això, a la llarga o no tan llarga, és mortal. Si no subministrem aquesta insulina, el pacient acaba morint.*

MÚSICA

Gràcies al tractament amb insulina, avui en dia la diabetis tipus 1 no es percep com una malaltia greu o mortal.

Però tot just fa un segle que els canadencs Banting i Best van descobrir la insulina.

MARTA *A partir del 1922 es va començar a administrar el primer assaig clínic amb un pacient, que realment era un nen de 14 anys que s'estava morint de diabetis tipus 1. Se li va administrar aquesta hormona i a partir d'aquí va recuperar els nivells normals de glicèmia i va poder fer una vida normal i va morir de gran d'una altra cosa. O sigui que aquesta hormona deixa de fer que la*

diabetis tipus 1 sigui una malaltia mortal i la converteix en una malaltia crònica.

Des de llavors s'ha avançat molt.

Hi ha hagut millores tecnològiques en els sistemes d'administració de la insulina, en els sistemes de control de la glucosa i d'altres.

Tot i així, la malaltia segueix tenint unes complicacions derivades.

MARTA *El que es veu més són afectacions d'altres òrgans, com pot ser la nefropatia, quan afecta els ronyons, l'oftalmopatia en els ulls, el peu diabètic, cardiopaties, i és el resultat d'aquestes alteracions de la glucosa en sang. Aquestes complicacions secundàries són les que fan que s'escurci l'esperança de vida en aquests pacients. Per exemple hi ha dades d'Austràlia en que l'esperança de vida en pacients amb diabetis tipus 1 és 10 o 12 anys més baixa.*

I és que també cal pensar que no a tot arreu afecta igual.

A Catalunya tenim la sort de tenir un sistema sanitari públic que cobreix l'administració de la insulina.

Hi ha altres països on això no és així.

MARTA *A Estats Units si es té una cobertura, que és el que té moltíssima gent, això pot suposar una despesa de 300-400 dòlars al mes. Però si la persona no té cobertura, això pot suposar haver-se de gastar més de 1.000 dòlars cada mes amb insulines, infusors, sensors, totes les eines que necessitin i això no tothom s'ho pot pagar.*

Sense cobertura per poder pagar la insulina o sense els recursos per guardar-la refrigerada estem parlant d'una malaltia mortal.

Una malaltia de la qual encara no en coneixem la causa.

Per això s'ha de seguir treballant per trobar-la i trobar també una cura definitiva i una prevenció d'aquesta malaltia.

MÚSICA

L'Alba forma part de la unitat d'Innovació de l'IGTP.

Fa un mes li van diagnosticar la diabetis tipus 1 als 29 anys.

ALBA *Feia unes setmanes vaig començar a tenir símptomes estranys. Tenia molta set, sequedat de boca i per molta aigua que bevia no se'm passava; poliúria per les nits, és a dir, m'havia d'aixecar moltes vegades per anar al bany; tenia cansament, pèrdua de pes, mala visió i ardor a la gola. Al principi ho associava a l'estrès: la feina, la casa, els diners, la parella... Visc en una ciutat molt gran i el ritme de vida sol ser molt alt. Tot i això jo vaig estudiar biomedicina i alguna cosa em ressonava. Podia ser diabetis, però és allò que penses que mai ets tu, mai et passarà a tu. Després d'un setmanes i veient que els símptomes no marxaven va ser quan vaig decidir anar a l'hospital, i m'ho diagnostiquen només entrar. La doctora em deia: "Alba, estàs fent un debut de diabetis tipus 1 de llibre, tens tots els símptomes". En aquest moment és quan penses "Ostres, això sí que és real i sí que m'està passant a mi".*

La diabetis tipus 1 canvia la vida dels afectats.

De cop has de controlar-ho tot i prendre decisions constantment.

L'alimentació, l'activitat física, un refredat o inclús un somni et fan variar els nivells de glucosa o la resposta a la insulina.

És una malaltia amb molts alts i baixos.

ALBA *Sabré controlar bé el que menjo? Sabré posar-me bé la medicació? Sabré detectar a temps quan em baixa el sucre? Has d'aprendre tot de nou i, amb tot això, com són els aliments, l'etiquetatge dels supermercats (que és tot un món), has de vigilar l'esport que fas i, fins que no t'estabilitzes, és com que la vida es posa en mode espera. Reseteges i tornes a viure en una nova normalitat. Crec que ser una persona esportista i com que ja em*

controlava bastant l'alimentació, tot això m'està ajudant molt a portar-ho millor.

Tot i les dificultats que presenta la diabetis tipus 1, hi ha molts esportistes d'elit que han pogut conviure amb la malaltia.

Per seguir endavant és clau el suport de la família, els amics i les associacions.

ALBA *En aquest sentit em sento privilegiada. Tinc una parella i una família que han estat al meu costat en tot moment i m'han recolzat i ajudat perquè tot fos més fàcil. M'acompanyen a passejar quan he de baixar la glucèmia, em pregunten què poden cuinar perquè tots puguem menjar el mateix. A més, tinc la sort de comptar amb el suport dels professionals de l'Institut i de l'Hospital de dia d'Endocrinologia, d'aquí de Can Ruti. Tant metgesses com infermeres, tot l'equip està sempre disponible per quan tinc algun dubte o tinc algun problema. Ara he marxat de vacances i els preguntava què puc fer, com puc preparar-me, què puc portar a sobre per si tinc algun problema... A més la diabetis és una malaltia molt complexa i afecta a la salut mental. Per això, en el meu cas, tinc el suport de la meva psicòloga per poder tractar tots aquests temes que no són salut física però que també afecten el teu dia a dia.*

MÚSICA

Des de l'any 2000, el grup de recerca de la Marta estudia la diabetis tipus 1.

MARTA *Jo crec que el grup funciona molt bé i vull remarcar que és un treball d'equip. Si no funciona l'equip, si no tenim un equip amb la composició adequada, amb els recursos adequats, amb bones perspectives de futur, és molt difícil treballar. I jo penso que pel que hem tingut, hem tingut la sort d'estar en un institut de recerca que és un privilegi. Estem en un entorn excel·lent, amb una bona massa crítica, on podem treballar molt bé a fer recerca de qualitat.*

El grup d'Immunologia de la Diabetis té tres línies de recerca que han anat evolucionant al llarg del temps.

La primera investiga les causes de la malaltia, centrant-se en l'etapa perinatal.

En aquesta etapa el sistema immunitari està madurant i llavors qualsevol fàrmac o estímul pot augmentar o disminuir el risc de la malaltia.

MARTA *Aquesta seria l'etapa de seguir estudiant quins factors predisposen i quins nous autoantígens tenim. Hem identificat nous autoantígens com, per exemple, uns gens que es diuen REG. Això és una col·laboració que vam fer amb una universitat japonesa i aquests gens que ajuden a la regeneració, al mateix temps són autoantígens i és el que dèiem d'afegir gasolina al foc. Aquests gens ajuden a que les cèl·lules beta es regenerin però al mateix temps estan dient al sistema immunitari que les destrueixi.*

La segona línia de recerca busca biomarcadors.

És a dir, molècules que es poden identificar fàcilment i que trobem amb una analítica de sang, a la orina o a la saliva.

Són vitals per dissenyar noves estratègies per regenerar cèl·lules beta.

En aquest cas, el grup de recerca està estudiant l'etapa de remissió parcial, en què els pacients necessiten molta menys insulina, es troben més bé i semblen curar-se parcialment.

Per això també se l'anomena etapa de lluna de mel, perquè és una etapa dolça, una etapa feliç.

Però tot el que és bo s'acaba.

MARTA *És una etapa transitòria. Després tornen a necessitar dosis d'insulina més elevades, però és una etapa que ens ha permès veure com el metabolisme i l'autoimmunitat s'ajunten per*

permetre aquesta recuperació metabòlica de les cèl·lules beta. Ens està donant moltes dades i molta informació de com podem recuperar la tolerància o com podem aprofitar aquestes etapes per administrar aquesta immunoteràpia ideal amb la que també estem treballant.

La immunoteràpia és la tercera línia de recerca.

Es vol reeducar el sistema immunitari perquè deixi d'atacar a les cèl·lules beta.

MARTA *És com una vacuna reversa o inversa. Aquí no volem estimular el sistema immunitari per protegir-lo davant d'un microbi o davant d'un virus, sinó lo que volem és frenar una reacció autoimmunitària que ja està en marxa.*

La immunoteràpia, doncs, no tracta la malaltia, sinó que tracta el sistema immunitari perquè sigui aquest el que ajudi amb la malaltia.

I ho fa corregint la pèrdua de tolerància, que és comú a totes les malalties autoimmunitàries.

La immunoteràpia que estan desenvolupant utilitza unes nanopartícules que s'adapten a la malaltia que els hi interessa.

O sigui que és específica.

MARTA *En què es basa? Doncs es basa en imitar el procés de tolerància fisiològic que tenim, i que ens funciona a la majoria de les persones, i que és aquesta memòria contínua que hem de protegir. I per fer això el que hem fet és dissenyar unes vesícules, unes petites esferes lipídiques molt petites, i per això es diu nanopartícules, que tenen una capa exterior, són com una bombolleta de lípids i a dintre hi ha l'autoantigen que volem administrar per corregir aquesta autoimmunitat.*

A partir d'aquesta immunoteràpia l'any 2017 va sorgir la spin-off de l'IGTP Ahead Therapeutics.

MARTA *Té l'objectiu d'avançar des d'on ho vam deixar, des del punt de vista més bàsic o més translacional, però que encara estàvem amb un model de ratolí i amb unes cèl·lules. Ara l'objectiu és portar això fins a un assaig clínic i per tant anar avançant amb totes les fases que es necessiten de la recerca preclínica.*

MÚSICA

Les perspectives de futur són bones i esperançadores.

En els últims anys s'han fet molts avenços i amb més recerca i més inversió encara n'hi haurà més.

MARTA *La diabetis tipus 1, com que és una malaltia que no és mortal, per sort, i té un bon tractament, doncs això suposa menys inversió. Part de la inversió de recerca se'n va a les malalties mortals, que és una cosa comprensible, però que, d'alguna manera, s'ha de visibilitzar i s'ha d'entendre que és una malaltia que afecta a nens i a adolescents que hauran d'estar tota la vida amb aquests factors més limitants i que creiem que una bona immunoteràpia, com s'ha demostrat, que funcionen quan es posen recursos i quan la gent s'ajunta a treballar en equip, com ha passat amb la COVID, doncs si ens hi posem en serio, doncs podríem tenir una bona immunoteràpia que funcionés dintre de les moltes que s'estan desenvolupant en aquest moment.*

MÚSICA DE LA OUTRO