

ARTÍCULO COMENTADO

EFFECTOS DEL GEVOKIZUMAB EN MARCADORES DE GLUCEMIA E INFLAMACIÓN EN DIABETES TIPO 2.

Cita bibliográfica

EFFECTS OF GEVOKIZUMAB ON GLYCEMIA AND INFLAMMATORY MARKERS IN TYPE 2 DIABETES.

Cavelti-Weder C, Babians-Brunner A, Keller C, Stahel MA, Kurz-Levin M, Zayed H, Solinger AM, Mandrup-Poulsen T, Dinarello CA, Donath MY.

Diabetes Care. 2012 Aug;35(8):1654-62.

Autor del comentario

Ana María Ramos-Leví

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Email: ana_amoslevi@hotmail.com

Objetivo del estudio

Evaluar la seguridad y la actividad biológica de gevokizumab en pacientes con diabetes tipo 2 (DM2).

Introducción

La activación del sistema inmunitario innato, gobernado por la interleukina-1 β (IL-1 β) contribuye al deterioro de la célula β en la DM2. En estudios previos, se ha observado que contrarrestar la acción de IL-1 β mediante el antagonista natural IL-1Ra puede modificar el

curso de la enfermedad. Sin embargo, IL-1Ra presenta varios inconvenientes que lo hacen inapropiado para su empleo como arma terapéutica, como su corta vida media, su elevado coste y la aparición de reacciones adversas en el sitio de inyección.

Gevokizumab es un nuevo anticuerpo monoclonal, con especificidad anti-IL-1 β . Su isotipo Fc IgG2 reduce la probabilidad de citotoxicidad celular mediada por anticuerpos. Se calcula que posee una vida media de 22-25 días.

Diseño del estudio y métodos

Es el primer ensayo clínico randomizado, controlado con placebo y con escalada de dosis, realizado en humanos. Se desarrolló de forma paralela (años 2007-2009) en Estados Unidos y Suiza. Patrocinado por XOMA (EEUU), fabricante del producto.

Se pedía a los sujetos que no modificaran sus hábitos de alimentación y estilo de vida ni su tratamiento hipoglucemiante habitual durante el estudio. Se evaluaron cinco dosis únicas intravenosas, 0,01, 0,03, 0,1, 0,3 y 1 mg/kg. En el brazo americano se realizó, además, un estudio en 3 partes: dosis única intravenosa de 3 mg/kg (parte1), dosis única subcutánea con 3 dosis diferentes (parte 2) y múltiples dosis subcutáneas con 2 dosis diferentes (parte 3). El seguimiento se realizó a 2 meses en EEUU y 3 meses en Suiza. La asignación de tratamiento se ocultó a pacientes e investigadores, pero no al patrocinador, aunque éste respetó el ciego.

Se incluyeron pacientes con DM2 (criterio de la ADA) de más de 3 meses de duración (más de 6 meses en el brazo americano), entre 18 y 70 años, con HbA1c en ese momento entre 7,5 y 12% (12,5% en EEUU), IMC 23 - 40 kg/m²), enfermedad estable sin cambios recientes en la medicación y el consentimiento y compromiso del paciente para mantener dicha estabilidad. Se excluyeron aquéllos que recibieron terapia antiinflamatoria (excluyendo aspirina $\leq$ 100 mg/día), terapia inmunosupresora, bloqueadores adrenérgicos, tiazolidindionas, agonistas de GLP-1, inhibidores de la DPP-4, péptido C < 400 pmol/L, y otros parámetros clínicos y analíticos.

El objetivo primario era evaluar la seguridad de gevokizumab en pacientes con DM2. Los objetivos secundarios eran valorar la farmacocinética para las diferentes dosis, rutas y regímenes de administración, y evaluar la actividad biológica mediante parámetros estándar de DM2 (HbA1c, glucemia basal y péptido C) y marcadores de inflamación (PCR, leucocitos y producción ex-vivo de citoquinas en hemocultivos en respuesta a estimulantes inflamatorios).

El análisis estadístico se realizó por intención de tratar. Debido al pequeño número de pacientes en algunos grupos de tratamiento, se combinaron en tres: placebo (placebo y 0,01 mg/kg), dosis intermedia (0,03 y 0,1 mg/kg) y dosis elevada (0,3, 1 y 3 mg/kg).

Resultados

Se randomizaron un total de 98 pacientes (68 sujetos en EEUU y 30 en Suiza), 81 asignados a gevokizumab (56 en EEUU; 25 en Suiza) y 17 a placebo (12 en EEUU; 5 en Suiza). Las características basales se muestran en la tabla 1.

La tolerancia y seguridad fueron buenas. Se registraron 3 eventos adversos (un caso de carcinoma de apéndice, uno de oclusión carotídea y una hipoglucemia), que no se relacionaron causalmente con el fármaco. El aclaramiento de gevokizumab concordaba con el de la IgG2 humana, con una vida media de 22 días, y sus concentraciones se correlacionaban con las dosis empleadas.

La disminución de HbA1c fue dosis dependiente, con una curva en U; el mayor descenso ocurrió en el grupo de 0,1 mg/kg. En el grupo combinado de dosis intermedia (0,03 y 0,1 mg/kg), la media de descenso de HbA1c respecto al grupo combinado de placebo fue de 0,11, 0,44 y 0,85% tras 1, 2 ($p=0,017$) y 3 ($p=0,049$) meses, respectivamente. La disminución media de la HbA1c en el grupo de dosis elevada no alcanzó significación estadística.

En cuanto a la función secretora de la célula β se observó una estimulación en la secreción de péptido C en el grupo de dosis intermedia ($+43.4 \pm 14.8$ nmol/l*min, $p=0.045$ al mes; $+25.5 \pm$

28.9 nmol/l*min, $p=0.39$ a los 3 meses). También se observó en este grupo un aumento de la sensibilidad a la insulina ($+0.1 \pm 0.12$, $p=0.2$ al mes), mientras que disminuyó en los grupos de dosis elevada y placebo (-0.33 ± 0.29 y -0.16 ± 0.14 , respectivamente).

Respecto a los parámetros inflamatorios, la concentración de PCR disminuyó de forma paralela a la HbA1c, con curva en forma de U; los valores de leucocitos y plaquetas descendieron, aunque se mantuvieron dentro del rango normal; y disminuyeron los valores de TNF- α e IL-6, mientras que no se afectaron las citoquinas anti-inflamatorias IL-1Ra e IFN γ .

Tabla 1:

Characteristics	Placebo	Single intravenous dose	Single subcutaneous dose	Subcutaneous multidose
<i>n</i>	17	55	20	10
Age (years)	50 (34–65)	54 (30–70)	50 (40–67)	52 (34–66)
Sex (% male/female)*	82/18	69/31	75/25	40/60
BMI (kg/m ²)	31 (21–41)	30 (24–37)	29 (24–39)	35 (29–41)
CRP (mg/L)	2.5 (0.6–11.8)	2.1 (0.5–16.3)	2.1 (0.8–14.1)	7.5 (2.1–11.7)
Glycated hemoglobin (%)	9.1 (7.6–11.6)	8.6 (6.9–12.0)	9.0 (7.0–11.3)	8.9 (7.0–11.1)
Fasting plasma glucose (mg/dL)	234 (139–333)	190 (94–398)	160 (132–339)	230 (137–267)
Fasting C-peptide (ng/mL)	2.5 (1.5–6.1)	2.7 (0.9–9.0)	2.4 (1.1–3.9)	2.5 (1.2–4.2)
Disease duration (years)	9.7 (2.7–19)	5.8 (0.5–28)		
Antidiabetes treatment (%)			18.8	30
Diet only	23.5	9.1	37.5	10
Metformin only	11.8	25.5		
Sulfonylurea only	11.8	0	12.5	0
Metformin and sulfonylurea	23.5	21.8	12.5	50
Insulin alone or in combination	29.4	43.6	18.8	10

Data are median (range) unless otherwise indicated. *Data are frequency (percent).

Discusión de los autores

Se trata del primer estudio que evalúa la posible eficacia de un anticuerpo específicamente dirigido frente a IL-1 β para el tratamiento de la diabetes. Dicha especificidad supone una ventaja teórica de seguridad frente al bloqueo completo del receptor de IL-1 (IL-1 α e IL-1 β).

No se observaron eventos adversos importantes relacionados con gevokizumab. Además, al no modificarse los niveles de IFN- γ , supone un perfil ventajoso adicional de gevokizumab en relación al desarrollo de infecciones oportunistas.

Los efectos observados en la glucemia, secreción de péptido C y PCR apoyan los hallazgos de estudios previamente realizados con IL-1Ra. Estos efectos fueron más evidentes cuando se utilizaron dosis intermedias. Quizá la razón para el perfil de acción en forma de U se deba al rol fisiológico de la inflamación. Dosis bajas de IL-1 β promueven la secreción de insulina y la proliferación de células β . A dosis altas, la potencia de gevokizumab para neutralizar la IL-1 β endógena puede privar a las células β de niveles fisiológicos de IL-1 β . Asimismo, un exceso de IL-1 β juega un papel patogénico en el desarrollo de varias enfermedades inflamatorias, mientras que concentraciones bajas sirven al huésped como mecanismo de defensa y promueven la curación y la producción de factores de crecimiento. Además, IL-1 β dirige buena parte de la respuesta inflamatoria: interviene en el reclutamiento de macrófagos por parte de los islotes pancreáticos, con diferentes efectos según su nivel de activación, y regula la IL-6, que promueve la función de la célula β a través de la producción del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1). Se concluye que una dosis y duración apropiada de gevokizumab es crucial para reordenar el sistema inmune del paciente con DM2. Concretamente, su elevada afinidad, con respuestas observables a concentraciones femtomolares, ofrece la ventaja de necesitar un bajo volumen de dosis.

Existen varios estudios en animales que demuestran el rol de IL-1 β en la insulinoresistencia. Aunque el número de estudios realizados en humanos es menor, el presente análisis concuerda con observaciones anteriormente descritas. No obstante, quizá hubiera sido necesario analizar el tipo y cantidad de inflamación de cada paciente, conocer el flujo sanguíneo de los islotes pancreáticos y otros tejidos sensibles a insulina, y realizar ensayos de *clamp* hiperglucémico-euglucémico.

La corrección de los valores de HbA1c podría atribuirse a la mejoría de la secreción y/o acción de la insulina. Por un lado, la disminución de la HbA1c no se correlacionó claramente con el incremento de la secreción de péptido C; y por otro lado, la mejoría de la sensibilidad a la

insulina no alcanzó significación estadística. No obstante, el pequeño número de individuos del estudio no permite extraer conclusiones definitivas acerca de las causas subyacentes responsables de la mejora de los parámetros glucémicos.

Las concentraciones de PCR disminuyeron de forma sistemática con gevokizumab, así como ocurría con otros bloqueantes de IL-1. Dicha disminución de PCR se considera con frecuencia como un efecto beneficioso, con reducción del riesgo cardiovascular en DM2. Siguiendo esta línea, se ha comenzado un estudio en fase 3 en 17.000 pacientes, utilizando un anticuerpo anti-IL-1 β , que probablemente permita descubrir el potencial terapéutico del antagonismo de IL-1 β en patología cardiovascular y diabetes.

Comentarios propios

La creciente prevalencia de DM ha ido acompañada de un mayor conocimiento acerca de su patogenia. Paralelamente, se han desarrollado nuevas terapias que no sólo buscan el tratamiento sintomático, sino modificar el curso natural de una enfermedad, que de otro modo conduciría al desarrollo de inevitables complicaciones.

El papel de la autoinmunidad en la diabetes tipo 1 (DM1) se ha investigado ampliamente (1), y ha llevado al desarrollo de múltiples trabajos para evaluar el tratamiento inmunológico, tanto en modelos experimentales, como en pacientes; existen varios estudios en fases II y III en marcha, que plantean la posibilidad de que la inmunoterapia puede ser el futuro para conseguir una remisión de la DM1 a largo plazo si se inicia precozmente (2).

Destaca, entre otros, el empleo de anticuerpos monoclonales (mAb) frente a ligandos coestimuladores y receptores de las células T y B. En un estudio (3) se vio que el bloqueo de IL-7 en ratones diabéticos no obesos prevenía el desarrollo de DM autoinmune y revertía la de nuevo inicio, debido a la pérdida del potencial patogénico de las células T y la consiguiente tolerancia celular.

También se han realizado ensayos con los mAb anti-CD 3 oteplizumab y teplizumab. El primero, actualmente en ensayos fase III (4) parece mitigar el deterioro de la producción de insulina y disminuir los requerimientos de insulina en pacientes con DM1 recién diagnosticada durante al menos 5 años. En estudios fase I y II con teplizumab (5), se observó un enlentecimiento de la progresión del deterioro de la célula β durante 2 años de seguimiento, con efectos adversos leves y transitorios. Para este mismo fármaco existe un estudio fase III en marcha, multicéntrico, randomizado y con más de 500 pacientes, cuyos resultados a 1 año ya se han publicado (6): aunque no se alcanzó el objetivo primario, teplizumab parecía preservar la función de la célula β , medido por el péptido C, y podría disminuir las necesidades de insulina exógena para el control glucémico. Dado que los mAb anti CD3 tienen una estrecha ventana terapéutica, también se han ensayado tratamientos combinados para evitar efectos secundarios (7).

El conocido mAb anti-CD20 rituximab también ha sido evaluado en DM1 por su capacidad de modular la activación de linfocitos T y B (8): se observó una atenuación del deterioro de las células β , aunque aún queda por establecer qué consecuencias supone en la evolución de la enfermedad.

Sin embargo, en relación a la DM2, la relevancia de la inmunidad innata ha cobrado mayor interés recientemente (9) y en esta línea de investigación, se ha propuesto IL-1 β como una posible diana terapéutica, al mediar ésta en la glucotoxicidad implicada en DM2 (10, 11). IL-1 β es una potente citoquina que participa también en el desarrollo de diversas enfermedades inflamatorias y autoinmunes, cuya concentración se correlaciona con la severidad del trastorno, y cuyo rol se ha validado, además, gracias a ensayos de inhibición de IL-1 (12). Con esta base teórica, se diseñó gevokizumab (XOMA 052) (13), un potente inhibidor de la ruta de IL-1 y, por tanto, potencial modificador del curso de la enfermedad. Éste podía reducir y preservar la función de la célula β -pancreática en un modelo de ratón con obesidad y DM2

inducidos por dieta (11), presumiblemente mediante la disminución de la inflamación crónica. También se ha evaluado su potencial eficacia frente a otras enfermedades inflamatorias, autoinmunes y metabólicas, además de la DM1 y DM2, en las que IL-1 β juega un papel relevante, como la artritis reumatoide, enfermedades cardiovasculares, la uveítis de Behçet y el síndrome de Muckle-Wells (12).

La especificidad frente a 1 β y su larga vida media ofrecen una teórica ventaja frente a otros tratamientos que requieren dosis más frecuentes. No obstante, no debemos obviar que su efecto no sería exclusivo sobre las células β -pancreáticas. En este sentido, convendría conocer los efectos sobre otros órganos, tanto por su efecto beneficioso, como por los posibles efectos adversos. Es importante destacar que el presente estudio sólo evalúa la seguridad a corto plazo, con un periodo de seguimiento de 2-3 meses, pero los efectos de la actuación sobre el sistema inmunitario podrían desarrollarse a medio-largo plazo.

Por tanto, aún quedaría un largo camino por recorrer para determinar el potencial terapéutico de la inhibición de IL-1 β con estudios en fase III. Uno actualmente en marcha es el estudio CANTOS (14), multinacional, en el que se randomizarán 17.200 pacientes en situación estable tras infarto agudo de miocardio y con elevación persistente de PCR a canakinumab o placebo. Los pacientes se seguirán durante un periodo medio de 4 años y se evaluará la incidencia de infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal, mortalidad cardiovascular y global, eventos adversos y parámetros relacionados con el desarrollo de inflamación, como la aparición de DM, trombosis venosa y fibrilación auricular. Dicho estudio podría proporcionar una alternativa terapéutica novedosa basada en citoquinas para la prevención secundaria de enfermedad cardiovascular y el desarrollo de diabetes (14).

Además de la vía de la IL-1 β , se están realizando investigaciones en otras rutas inmunológicas que también pueden resultar interesantes. En un estudio fase I en pacientes con DM1 y DM2 el mAb anti CTGF (factor de crecimiento del tejido conectivo) FG3019, pareció reducir el

cociente albuminuria/creatinina, aunque el estudio no fue diseñado para evaluar la eficacia (15). Por otro lado, se ha observado una mejoría en la DM2 (mejora la hiperglucemia, la hiperinsulinemia, la hiperlipemia y la hepatoesteatosis) por la activación del receptor del factor de crecimiento fibroblástico (FGF) mediada por anticuerpos, como con el FGF recombinante (FGF21) y el agonista anti-receptor de FGF-1 (16). Asimismo el mAb humano alostérico XMetA, que activa el receptor de insulina e imita su efecto gluco-regulatorio pero no el mitogénico, podría suponer una terapia duradera y novedosa para el control de la hiperglucemia en DM1 y 2 (17).

Conclusión

Desde el aislamiento de la insulina en 1921 por Banting y Best, el tratamiento de la diabetes ha experimentado un gran avance, con múltiples líneas terapéuticas basadas en distintos mecanismos de acción. Esto ha permitido mejorar el pronóstico de la enfermedad gracias a la optimización del control glucémico. Sin embargo, la prevalencia de complicaciones macro y microvasculares en los pacientes diabéticos sigue siendo considerable, con la consiguiente morbimortalidad. La hipótesis inmunológica, previamente evaluada en DM1, está cobrando mayor relevancia en la DM2. La actuación terapéutica sobre el sistema inmunológico y la vía de la muerte de la célula β -pancreática supone una perspectiva interesante en el desarrollo de tratamientos que, además de mejorar el control glucémico, puedan modificar el curso de la enfermedad.

En este sentido, gevakizumab es uno de los primeros fármacos dirigidos a la modulación del sistema inmunológico ensayados en la DM2. El presente estudio avala la seguridad de su uso, sin complicaciones mayores a corto plazo, en una población de 81 pacientes. Además, sugiere efectos beneficiosos en el control de la glucemia y la reducción de la inflamación, con unas buenas propiedades farmacocinéticas que permitirían su administración mensual. Sin embargo, la actuación sobre un receptor ampliamente distribuido en el organismo puede

plantear ciertas incógnitas en cuando a sus efectos adversos, especialmente con el uso prolongado. Por ello, es necesaria la realización de ensayos clínicos que confirmen estos hallazgos preliminares y que evalúen la eficacia y seguridad a largo plazo.

Referencias bibliográficas

1. Phillips B, Trucco M, Giannoukakis N. Current state of type 1 diabetes immunotherapy: incremental advances, huge leaps, or more of the same? Clin Dev Immunol. 2011;2011:432016.
2. Chatenoud L, Warncke K, Ziegler AG. Clinical immunologic interventions for the treatment of type 1 diabetes. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012 Aug 1;2(8).
3. Penaranda C, Kuswanto W, Hofmann J, et al. IL-7 receptor blockade reverses autoimmune diabetes by promoting inhibition of effector/memory T cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Jul 31;109(31):12668-73.
4. Miller SA, St Onge E. Otelixizumab: a novel agent for the prevention of type 1 diabetes mellitus. Expert Opin Biol Ther. 2011 Nov;11(11):1525-32.
5. Masharani UB, Becker J. Teplizumab therapy for type 1 diabetes. Expert Opin Biol Ther. 2010 March; 10(3): 459–465.
6. Sherry N, Hagopian W, Ludvigsson J, et al.; Protégé Trial Investigators. Teplizumab for treatment of type 1 diabetes (Protégé study): 1-year results from a randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2011 Aug 6;378(9790):487-97.
7. Baeke F, Van Belle TL, Takiishi T, et al. Low doses of anti-CD3, ciclosporin A and the vitamin D analogue, TX527, synergise to delay recurrence of autoimmune diabetes in an islet-transplanted NOD mouse model of diabetes. Diabetologia. 2012 Jul 3. DOI: 10.1007/s00125-012-2630-1.
8. Herold KC, Pescovitz MD, McGee P, et al.; Type 1 Diabetes TrialNet Anti-CD20 Study Group. Increased T cell proliferative responses to islet antigens identify clinical responders to anti-

- CD20 monoclonal antibody (rituximab) therapy in type 1 diabetes. *J Immunol.* 2011 Aug 15;187(4):1998-2005.
9. Veloso CA, Fernandes JS, Volpe CM, et al. TLR4 and RAGE: similar routes leading to inflammation in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab.* 2011 Sep;37(4):336-42.
 10. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2007; 356:1517–1526
 11. Owyang AM, Maedler K, Gross L, et al. XOMA 052, an anti-IL-1 β monoclonal antibody, improves glucose control and β -cell function in the diet-induced obesity mouse model. *Endocrinology.* 2010 Jun;151(6):2515-27.
 12. Owyang AM, Issafras H, Corbin J, et al. XOMA 052, a potent, high-affinity monoclonal antibody for the treatment of IL-1 β -mediated diseases. *MAbs.* 2011 Jan-Feb;3(1):49-60.
 13. Masat L, Haak-Frendscho M, Chen G, Horwitz AH, Roell MK. IL-1 β binding antibodies and fragments thereof. May 12, 2009. US Patent 7,531,116.
 14. Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Interleukin-1 β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J.* 2011 Oct;162(4):597-605.
 15. Adler SG, Schwartz S, Williams ME, et al. Phase 1 study of anti-CTGF monoclonal antibody in patients with diabetes and microalbuminuria. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Aug;5(8):1420-8.
 16. Wu AL, Kolumam G, Stawicki S, et al. Amelioration of type 2 diabetes by antibody-mediated activation of fibroblast growth factor receptor 1. *Sci Transl Med.* 2011 Dec 14;3(113):113ra126.
 17. Bhaskar V, Goldfine ID, Bedinger DH, et al. A fully human, allosteric monoclonal antibody that activates the insulin receptor and improves glycemic control. *Diabetes.* 2012 May;61(5):1263-71.