

Teplizumab

M. Fabiola Villegas Siles y Paulina Vásques Reyes

Unidad de Inmunología. Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres

Nombre genérico	Teplizumab-mzww
Nombre comercial	Tzielid
Laboratorio	Provention Bio, Inc
Clase de anticuerpo	Anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 Kappa
Diana	Cadena ϵ de la molécula CD3
Vía de administración	Inyección para uso intravenoso
Indicaciones	Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1). Adultos y pacientes pediátricos de 8 años o mayores que tienen DM1 en estadio 2
Fecha de la primera autorización	Noviembre 2022 (FDA, <i>Food and Drug Administration</i>)

Fundamentos para el desarrollo de Teplizumab

La DM1, es una enfermedad crónica autoinmune en la que existe una destrucción selectiva de las células β del páncreas mediada por linfocitos T activados en sujetos genéticamente predispuestos y tras un desencadenante ambiental.

Tanto los linfocitos T-CD4 como T-CD8 juegan un papel esencial en el desarrollo de la enfermedad. Son los responsables de la destrucción de las células β productoras de insulina a través de mecanismos efectores por parte de las células Th1 o mediante destrucción directa, en el caso de los linfocitos T citotóxicos^[1].

Actualmente el único tratamiento de la DM1 es la administración de insulina cuando las células β pancreáticas ya no son capaces de producirla. Hasta la fecha ningún tratamiento ha sido capaz de retrasar su desarrollo.

Teplizumab es el primer anticuerpo monoclonal anti-CD3 aprobado en EEUU para el uso en DM1. Previamente existía un monoclonal de origen murino (Muromonab) anti-CD3-OKT3. Este se utilizaba tradicionalmente en la prevención de la enfermedad de injerto contra huésped en el trasplante de órganos. Actualmente está en desuso. La fracción constante (Fc) del anticuerpo monoclonal se unía a los receptores para Fc del paciente, provocando efectos adversos graves, debido a un síndrome de liberación de citoquinas^[2].

Con el fin de disminuir la incidencia del síndrome de liberación de citoquinas, se diseñó una versión humanizada que no se une al receptor para Fc. Se modificó la región CH2 en la región de unión de OKT3, mediante mutagénesis dirigida para alterar la actividad de unión de FcR^[2] (figura 1).

El mecanismo subyacente a los efectos de los anti-CD3 está relacionado con la función del complejo

del receptor de la célula T (TCR). Las células T reconocen el antígeno gracias al TCR que interactúa con el antígeno peptídico incrustado en una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en la superficie de otra célula. El complejo TCR comprende al receptor de células T con sus cadenas α y β junto a seis moléculas CD3, incluidas dos cadenas ϵ de CD3. CD3 es un complejo proteico que conduce a eventos de fosforilación secuencial a lo largo de sus seis cadenas que están en estrecha asociación con las cadenas alfa y beta del TCR. La activación de múltiples vías de señalización del complejo TCR da lugar a numerosos cambios en el comportamiento de las células T, como la inducción de la división celular y de funciones efectoras que incluyen la actividad citolítica y la secreción de moléculas señalizadoras^[2].

Aunque el mecanismo de acción de los anticuerpos anti-CD3 no está del todo claro, al intervenir en la molécula que transmite señales de activación, es posible que induzcan una depleción o tal vez una marginación de las células T efectoras, produciendo una regulación inmune con incremento de las células T reguladoras, que antagonizan la acción de las células T efectoras, responsables de la destrucción de los islotes^[3] (figura 2).

En el seguimiento del ensayo AbATE, se realizó un análisis del impacto que tiene sobre las poblaciones linfocitarias la administración de dos ciclos de 14 días de Teplizumab, administrados con una diferencia de 1 año. Los resultados mostraron un descenso transitorio entre el 35-60% de los linfocitos TCD4, TCD8 y NK, que a partir del 2º mes se normalizaron. Quizás el hallazgo más interesante es que la poblaciones de linfocitos TCD8 con fenotipo supresor (KLRG1+TIGIT+ y KLRG1+CD57-PD1+) se incrementaron de manera sostenida en los pacientes que recibieron Teplizumab. Esto sugiere que

probablemente el mecanismo sea la inducción de tolerancia inmunológica más que inmunosupresión crónica^[3].

Indicaciones según ficha técnica

La FDA otorgó la aprobación de Teplizumab (Tzielid) a Provention Bio, para retrasar la aparición de DM1 en estadio 3 en adultos y pacientes pediátricos de 8 años o mayores que actualmente tienen diabetes tipo 1 en estadio 2.^[4]

Recibió las designaciones de revisión prioritaria y tratamiento innovador para esta indicación, tras obtener los resultados de un ensayo clínico en fase 2, aleatorizado y controlado con placebo en familiares de pacientes con DM1 con alto riesgo de desarrollar DM1 que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: al menos 2 autoanticuerpos positivos y disglucemia en el test de sobrecarga oral de glucosa^[4,5].

Se incluyeron en total 76 participantes. Se aleatorizaron en dos grupos: 44 pacientes en el grupo Teplizumab y 32 en el grupo placebo. Recibieron dosis progresivas hasta un máximo de 826 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ de Teplizumab durante 14 días. El seguimiento se realizó durante 3 años, mediante pruebas de sobrecarga oral de glucosa el 3º y el 6º mes después de la intervención y posteriormente cada 6 meses. Se demostró un retraso en el desarrollo de enfermedad. La mediana del tiempo transcurrido hasta el diagnóstico fue de 48,4 meses en el grupo de Teplizumab frente 24,4 meses en el grupo placebo. El mayor efecto del tratamiento con Teplizumab se observó en el primer año donde sólo se diagnosticó DM1 en 3 de los 44 participantes (7%) del grupo de Teplizumab, frente a 14 de los 32 participantes (44%) del placebo. La tasa anualizada de diagnóstico de diabetes de tipo 1 fue del 14,9% anual en el grupo de Teplizumab y del 35,9% anual en el grupo de placebo^[6].

Inmunogenicidad

A pesar de que aún no se ha investigado ni validado un ensayo para detectar anticuerpos anti drogas (ADA). Se han encontrado anticuerpos contra el fármaco en dos ensayos, en uno de ellos ~50% de los participantes tratados y ~20 % en el otro ensayo, pero los efectos sobre los resultados inmunológicos o clínicos no están claros^[3].

Efectos sobre la respuesta vacunal

Se hace constar en la ficha técnica, que no se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas vivas atenuadas en pacientes tratados con Teplizumab. Este puede interferir con la respuesta inmunitaria a la vacunación y disminuir la eficacia de la vacuna. Por lo que recomiendan:

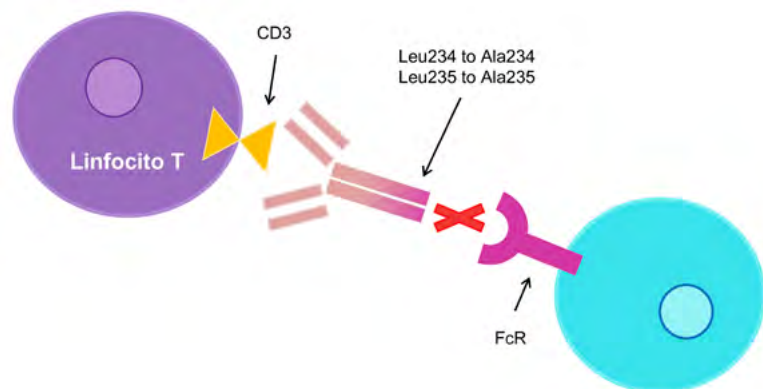


Figura 1. Teplizumab (también conocido como hOKT3 γ 1 (Ala-Ala)) contiene la región de unión del OKT3, pero los aminoácidos 234 y 235 se han sustituido por residuos de alanina. De ese modo no se unen a los receptores para Fc.

- Administrar todas las vacunas apropiadas para su edad antes de empezar el tratamiento.
- No se recomiendan las vacunas inactivadas o de ARNm en las 2 semanas previas a la administración, durante el tratamiento o 6 semanas después de finalizar el tratamiento.
- No se recomienda la vacunación con virus vivos atenuados en las 8 semanas previas al tratamiento, durante el tratamiento o hasta 52 semanas después del tratamiento^[5].

Otras consideraciones relevantes

En cuanto al perfil de efectos adversos registrado en el ensayo que facilitó su aprobación, el más frecuente fue la linfopenia. A pesar de ello no hubo grandes diferencias en el desarrollo de infecciones respecto al grupo control, pero sí se observó reactivación de Virus de Epstein Barr (VEB). Al inicio del ensayo, 30 participantes (39%; 16 en el grupo de Teplizumab y 14 en el grupo de placebo) tenían anticuerpos contra el VEB. En las semanas 3 a 6 después de recibir el régimen del ensayo, había ADN cuantificable del VEB en sangre total en 8 de los participantes seropositivos solo del grupo

de Teplizumab). Solo uno de ellos manifestó síntomas catarrales^[6].

Conclusiones

En noviembre de 2022, la FDA aprobó Teplizumab como el primer fármaco que puede retrasar la aparición de DM1. Está indicado en personas con riesgo de DM1.

A pesar de que el Teplizumab ha demostrado retrasar el desarrollo de DM1 en personas de riesgo, este es un fármaco que no está exento de efectos adversos entre los que cabe destacar la linfopenia y la reactivación de VEB. Por ello habrá que valorar cuidadosamente el perfil de pacientes al que se debe administrar y sobre todo hacer un seguimiento estricto. El ensayo clínico está realizado en pocos pacientes y habrá que esperar a estudios más amplios. Su efecto parece limitado y la población diana es un grupo muy concreto de personas en riesgo de desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, desde el punto de vista inmunológico tiene mucho valor como prueba de concepto al ser el primer fármaco que consigue retrasar el desarrollo de una enfermedad autoinmune órgano-específica del sistema endocrino^[4, 5, 6].

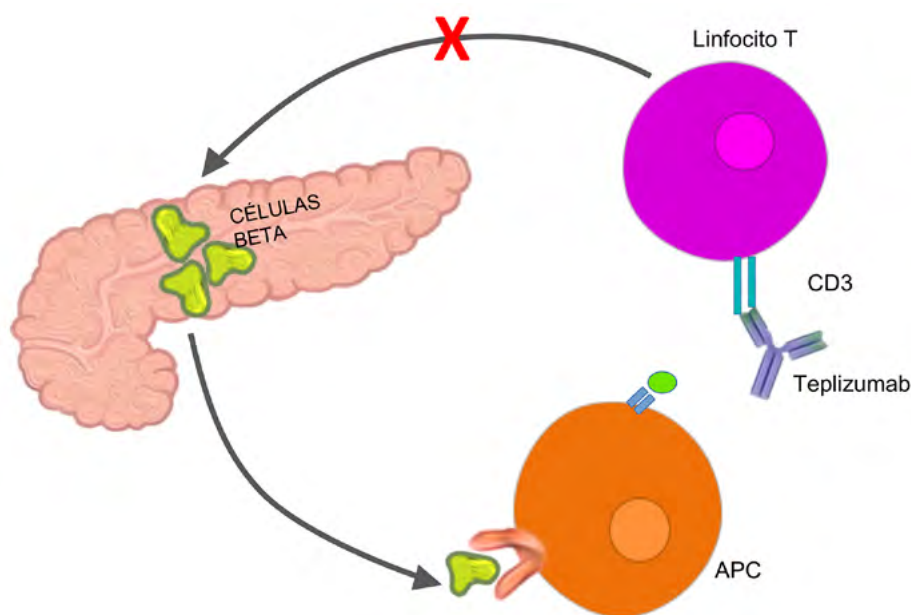


Figura 2. Mecanismo de acción del anticuerpo anti CD3.

- 1 Notkins AL. (2020). "Immunologic and genetic factors in type 1 diabetes". *J Biol Chem.* **46**:43545-8.
- 2 Gaglia J, Kissler S. (2019). "Anti-CD3 Antibody for the Prevention of Type 1 Diabetes: A Story of Perseverance" *Biochemistry* **540**:4107-11.
- 3 Long S *et al.* (2017). "Remodeling T cell compartments during anti-CD3 immunotherapy of type 1 diabetes". *Cell Immunol.* **319**: 3-9.
- 4 FDA news release: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-can-delay-onset-type-1-diabetes> [11/04/2023]
- 5 Tzielid Prescribing Information: <https://proventionbio.com/products> [11/04/2023].
- 6 Kevan C. Herold, *et al.* (2019). "An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes" *New England Journal of Medicine.* **381**:7.