

# La Tribuna Lunes, 18 de Marzo de 2002

## La esponja antidiabética

Casi todos sabemos lo que supone la enfermedad de la diabetes. Los pacientes de esta enfermedad no toleran la glucosa, la expulsan en la orina, y tienen diversos trastornos metabólicos, algunos de ellos graves. La falta de la hormona insulina suele ser la causa de esta enfermedad, aunque se puede ser diabético aún teniendo niveles completamente normales de esta hormona si se produce un defecto en la capacidad de las células del cuerpo para detectar la presencia de la hormona. De todos modos, la forma más peligrosa de la enfermedad es la debida a la ausencia de insulina, que es producida por unas células particulares del páncreas, las llamadas células beta.

### NOD RATÓN

¿Qué es lo que causa que los individuos diabéticos hayan dejado de producir insulina, aun cuando la produjeron en algún momento de sus vidas? La respuesta a esta pregunta es conocida, y algo sorprendente. La falta de producción de insulina se produce por un ataque de nuestro propio sistema inmune a las células beta del páncreas. El sistema inmune deja de reconocer a esas células como propias del organismo y las pasa a considerar extrañas, por lo que inicia su eliminación causándoles su muerte progresiva. Cuando la mayoría de las células beta pancreáticas han muerto, la producción de insulina deja de ser suficiente para controlar el aumento de glucosa en la sangre y almacenarla debidamente en los tejidos. No se conocen aún con claridad las causas de este comportamiento anormal del sistema inmune, pero se sospecha que algunos genes, inefables como siempre, están implicados. Esto explicaría que ciertos individuos desarrollen la enfermedad, mientras que otros no lo hagan. Los genes no lo son todo, de todos modos, y ciertas agresiones externas, en forma por ejemplo de diversos tipos de alimentos engullidos en demasia, pueden acelerar o inducir la aparición de la enfermedad en aquellos individuos predisposados genéticamente a ella.

La hipótesis de que los genes tienen que ver con el desarrollo de la diabetes, entre otras evidencias, viene avalada por el hecho de la existencia de una estirpe de ratones diabéticos, llamados NOD (No Obesos Diabéticos). Esta estirpe de ratones surgió por mutación espontánea en un laboratorio de Japón, lo que indica que algunos genes están implicados en esta enfermedad, al menos en ratones. A partir de la edad de quince semanas (los ratones viven unos dos años) estos simpáticos roedores NOD desarrollan la diabetes y sirven de modelo para estudiar potenciales sustancias terapéuticas o estrategias preventivas de la enfermedad. De funcionar en estos animales, la nueva sustancia pasaría a ser probada en ensayos clínicos en humanos y si todo fuera bien, en unos años podría aparecer en las farmacias.

### ESPONJAS SALVADORAS

Es éste quizás el caso de una sustancia aislada hace unos treinta años de una esponja marina que vive a lo largo de las costas japonesas, en pleno océano Pacífico, aunque parece que también vive en las costas de Mauritania, y de ahí su bonito nom-



bre, Agelas mauritanus. De esta esponja, se extrajo una sustancia que poseía actividad anticancerosa, ya que ayudaba a controlar el desarrollo de las metástasis, es decir, la diseminación de las células cancerosas desde el sitio primario del tumor a otras partes del cuerpo.

Esta sustancia, llamada alfa-GalCer es un glicolípido, es decir, una molécula compuesta de un azúcar y de una grasa. En los estudios que se llevaron a cabo para explorar sus propiedades antitumorales, se observó que éstas no se debían a que la sustancia atacara directamente a las células cancerosas, sino que lo que esta sustancia lograba era estimular al sistema inmune de nuestro propio cuerpo para que este atacara a esas células. Así pues, alfa-GalCer es una sustancia inmunomoduladora, es decir, reguladora de la actividad del sistema inmune.

Como hemos dicho, la diabetes dependiente de insulina es una enfermedad autoinmune. Aunque se desconoce por qué el sistema inmune puede desarrollarse y atacar a las células productoras de insulina, estudiando los ratones NOD, hace unos seis años, se descubrió que estos ratones poseían un número menor de un tipo particular de células inmunes, las llamadas células NKT. Una de las funciones de estas células parece ser la de rodear y proteger a las células beta del páncreas e impedir que estas sean atacadas por otras células del sistema inmune, en particular por las células T citotóxicas, normalmente encargadas de detectar y exterminar, por ejemplo, a células infectadas con virus o a células cancerosas.

Así pues, deben existir genes que influyen en el número de células NKT que tenemos. Si tenemos pocas de estas células, no hay suficientes para producir una buena barrera protectora alrededor de las células beta del páncreas. En estas condiciones, las células beta pueden ser detectadas por las células T citotóxicas y ser muertas por éstas.

### PROMETEDORES RESULTADOS

Es aquí donde interviene la magia científica de alfa-GalCer. Las propiedades inmu-

nomoduladoras de esta sustancia incitaron a los investigadores a probar sus propiedades en los ratones NOD y estudiar si esta sustancia influía en el desarrollo de la diabetes, genéticamente determinada en estos ratones. La agradable sorpresa fue comprobar que ratones NOD tratados con esta sustancia antes de que comenzaran a desarrollar la enfermedad, es decir, antes de las quince semanas, no desarrollaban la diabetes. Esta sustancia protegía pues contra el desarrollo de la enfermedad, aunque era incapaz de curar a los ratones que habían ya desarrollado la enfermedad.

Pero ¿cómo funciona esta sustancia? Parece ser que la sustancia actúa sobre las células NKT, las que protegen a las células beta del ataque de los linfocitos citotóxicos. La sustancia se adhiere a una molécula de la membrana de estas células y las induce a producir mayor cantidad de otra sustancia, denominada Interleucina 4, que actúa inhibiendo la acción de las células citotóxicas. Es decir, la alfa-GalCer consigue que las células NKT trabajen mejor, compensando su bajo número en los individuos susceptibles de desarrollar diabetes. Esto es lo que sucede, al menos en ratones NOD.

Los resultados tan prometedores obtenidos en animales han animado a los investigadores a estudiar las propiedades de alfa-GalCer en los seres humanos. Ensayos clínicos con esta sustancia están llevándose a cabo en la actualidad. De ser positivos, dispondríamos de una sustancia (que puede ser ya sintetizada en el laboratorio, sin necesidad de irnos al Pacífico a pesar esponjas) que protegería contra el desarrollo de la diabetes, lo que, a pesar de no curar la enfermedad, sí podría poner en el futuro freno a la misma. Pero para ello hace falta que se desarrollen ensayos de diagnóstico temprano de esta enfermedad que permitan seleccionar a los individuos susceptibles de desarrollarla. Quizá cuando se descubran todos los genes responsables de la misma tengamos una herramienta fiable para saber si somos o no susceptibles de convertirnos en diabéticos y debamos, pues, ser tratados con esa sustancia desde los primeros años de nuestra vida. El futuro, en este aspecto, es prometedor.

El mundo animal y vegetal guarda aún en su seno numerosas sustancias poseedoras de asombrosas propiedades medicinales. Pero quizás no haga falta irse hasta Japón para encontrarlas. Quizás las tenemos muy cerca... casi en el patio de mi casa (que no es particular). Me refiero nada menos que a sustancias similares a la extraída de la esponja que se encuentran tan cerca de nosotros como en el azafrán que crece en nuestra tierra. El grupo de investigación del profesor José Antonio Fernández, Catedrático de Genética de la Universidad de la UCLM, ha aislado dos de estas sustancias de la mencionada planta. En este momento, nos encontramos estudiando sus propiedades antitumorales e inmunomoduladoras. Esperemos que, con trabajo, tesón, y contando con medios adecuados, seamos capaces de llevar a cabo estos estudios antes de que americanos, japoneses, o incluso otros europeos con más euros que nosotros nos los arrebaten.

(\*) Profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad de Castilla-La Mancha en Albacete