

María Poveda

XXXVI LECCIÓN CONMEMORATIVA JIMÉNEZ DÍAZ

## **La secreción regulada, pendiente en diabetes**

**No basta con que las células beta diferenciadas a partir de células madre produzcan insulina. Para que su función sea fisiológica deberán secretarla de forma regulada, según el investigador español Bernat Soria.**

En la diferenciación de células madre aplicadas a la diabetes no basta con conseguir que las células resultantes produzcan insulina, sino que también han de lograr una secreción regulada de insulina en función de las señales que reciban del organismo. Éste es el gran problema que se plantea a los investigadores que trabajan en la diferenciación de células madre en células beta pancreáticas como posible solución a la diabetes.

Así lo ha planteado Bernat Soria, del Instituto de Bioingeniería de la Universidad Miguel Hernández, de Alicante, en su intervención en una mesa redonda sobre diabetes celebrada durante el Simposio sobre Células Madre organizado por la Fundación Conchita Rábago y celebrado en la Fundación Jiménez Díaz, de Madrid. "El contenido, más o menos alto, de insulina de las células diferenciadas no basta. Hay que conseguir que incorporen toda la maquinaria excitotónica para que logren una secreción regulada", ha apuntado.

Para acercarse a este objetivo, en los dos últimos años el equipo de Soria ha probado en la diferenciación celular varias estrategias basadas en la biología del desarrollo, que pasan por el uso de anticuerpos contra determinadas proteínas o el co-cultivo de las células embrionarias con rudimentos pancreáticos.

Gracias a algunas de estas estrategias, las células obtenidas son funcionales, según se ha visto tras su injerto en animales diabéticos. "Las células implantadas terminan su maduración dentro del animal y segregan insulina movidas por la recepción de señales externas", ha comentado. Además, estas células presentan ciertos signos característicos de las originales, como segregación del péptido C, positividad a glucagón y al Pdx1 y contenido insulínico alto.

### **Esperanza en adultas**

Al referirse a la diferenciación de células madre adultas en pancreáticas, Soria ha citado un trabajo de Susan Berner, del Centro Joslin de Diabetes, en Boston (Massachusetts), como el más prometedor hasta la fecha. El grupo de Berner consiguió diferenciar células del tejido ductal del páncreas en células beta; no obstante, tienen pendiente la resolución de "la proliferación sin diferenciación", en opinión de Soria.

El equipo del investigador español "ha fracasado con todos los tipos de células madre adultas que ha tratado de diferenciar", tales como células de sangre periférica o del epitelio intestinal.

### **Monocitos, la alternativa**

Sin embargo, en el último año han obtenido buenos resultados empleando monocitos, "que abren una nueva estrategia". Este tipo de células linfocitarias lo

que hacen es "perder algunos de sus rasgos característicos y desarrollar un perfil de expresión novedoso".

Los monocitos se aíslan de la sangre adulta humana y, según los resultados de varias series, "es probable que a partir de ellos se puedan obtener células productoras de insulina".

Soria ha explicado cómo al implantar los monocitos humanos diferenciados en ratones se ha logrado una normalización de la secreción de insulina parcial (durante ocho días). El xenotrasplante fracasó transcurrido este periodo por una reacción linfocitaria del sistema inmune del animal.

El siguiente paso del equipo es probar la estrategia en ratones atómicos.

### **Regeneración hepática**

En el simposio sobre la aplicación de las células madre en diabetes, Catherine Verfaillie, de la Universidad de Minnesota, ha explicado los resultados de su investigación con células adultas multipotenciales (MAPC) en la regeneración hepática. Sin embargo y de momento, su equipo no ha conseguido emplearlas con éxito en la regeneración del páncreas. Verfaillie ha hecho hincapié en que el hígado es un órgano complejo, no sólo compuesto de hepatocitos, por lo que para lograr su regeneración completa hará falta generar también otros tipos de células.

Por otro lado, Jorge Ferrer, del Hospital Clínico de Barcelona, ha hablado en la reunión de la Fundación Jiménez Díaz de los factores de transcripción que intervienen en la diferenciación de las células beta y ha ahondado en las manifestaciones de Bernat Soria explicando que "el que las células productoras de insulina se formen no es suficiente para que secreten la hormona en función de las necesidades del organismo. Para que esto ocurra hace falta que las células incorporen un programa genético complejo que incluya la función de los reguladores transcripcionales". Entender las interacciones y comprender su lógica "nos ayudará a interferir en el proceso de diferenciación de las células beta".