

LOS TRATAMIENTOS ANTIDIABÉTICOS ACTUALES ACABAN PROVOCANDO LA MUERTE ACELERADA DE LA CÉLULA BETA TRAS HABERLA ESTIMULADO

Dianas contra apoptosis, otro reto en diabetes

El estudio de los mecanismos moleculares de la apoptosis del páncreas es una de las líneas de investigación en diabetes con futuro y aún poco explorada. Estos mecanismos aún se deben estudiar desde muchos puntos de

vista, pero tienen un gran potencial. La industria podrá pensar en nuevas dianas contra el fenómeno apoptótico, ha informado Anna Novials, directora del Laboratorio de Diabetes Experimental del Idibaps, en Barcelona.

Vacunas, otro frente que asoma

El hallazgo de una vacuna capaz de evitar la diabetes mellitus de tipo 1 es otro frente de investigación abierto en la actualidad y en el que destaca la labor del investigador e inmunólogo catalán Pere Santamaría, de la Universidad de Calgary (Canadá). Este científico ha descubierto unos "interruptores" moleculares claves que activan el estatus de los leucocitos de la célula beta. Sus hallazgos abren la vía al diseño de una vacuna para prevenir o curar la diabetes de tipo 1.

zPatricia Morén Barcelona

La apoptosis o muerte celular es un proceso importante en la diabetes mellitus de tipo 2, ya que en esta enfermedad se pierde masa de la célula beta a lo largo de los años, debido a la apoptosis. Por esta razón, una línea de investigación futura en este campo va a ser la búsqueda de nuevas dianas, en el interior de la célula beta, claves por su implicación en el proceso de apoptosis, ha destacado Anna Novials, endocrinóloga del Hospital Clínico de Barcelona, miembro del Instituto de Investigación Biomédica August Pi i Sunyer (Idibaps) y directora del Laboratorio de Diabetes Experimental del Idibaps, que cuenta con veinte personas.

Esta aproximación consistiría en buscar nuevos marcadores antiapoptóticos para frenar el proceso, lo que constituye un enfoque terapéutico muy novedoso, ya que hasta ahora todos los tratamientos se han dirigido a estimular la célula beta para que produzca insulina, ha expuesto Novials.

Lo que ocurre es que, al estimular la célula beta a través de los distintos fármacos existentes, se acelera la



Anna Novials, jefa del Laboratorio de Diabetes Experimental del Idibaps, junto al letrero de los tres centros a los que está vinculada.

muerte de esta célula, que actúa como motor del páncreas, de forma que se van agotando las posibilidades terapéuticas, hasta que el paciente afectado acaba precisando insulina, según ha explicado.

De ahí que el impulso de una línea de investigación dirigida a detener la apoptosis tenga un notable interés,

a fin de evitar la muerte acelerada de la célula beta. Es más, algunos fármacos existentes en la actualidad podrían tener este efecto antiapoptótico y, de hecho, en el ámbito del laboratorio ya se han obtenido datos básicos que apuntan que todos los agonistas de los receptores del GLP-1 disminuyen la apoptosis. Y, además de es-

tos agentes ya disponibles, a medida que se identifiquen nuevos puntos clave en el interior de la célula beta se podrán diseñar nuevos fármacos.

Pero antes de llegar a ese punto "los mecanismos moleculares de la apoptosis del páncreas se tendrán que estudiar desde muchos puntos de vista. Y sólo una vez que se encuentren esas dianas clave implicadas en el fenómeno apoptótico, la industria podrá desarrollar fármacos que lo frenen", ha puntualizado Novials, para quien esta línea de investigación aún tiene un largo recorrido por delante.

Farmacogenómica

¿Qué otros aspectos están al alza en el estudio de la diabetes de tipo 2? Según la valoración de Novials, la farmacogenómica es, sin duda, uno de ellos.

Hoy, la diabetes de tipo 2 sigue siendo "un cajón de sastre", ya que esta enfermedad está provocada por diversas causas, como el fracaso de las células beta, el fenómeno del síndrome metabólico y la resistencia a la insulina. Esto significa que existen muchas clases de diabetes de tipo 2 que todavía se deben definir y clasificar mejor y que la clasificación de la diabetes de tipo 2 aún no está bien resuelta en la actualidad.

No obstante, en los últimos cinco años la genética

ha avanzado notablemente y se han descubierto varias clases de diabetes de tipo 2, como las causadas por un solo gen, esto es, las llamadas MODY (de *Maturity Onset Diabetes Young*), que se detectan en pacientes jóvenes y en familias que tienen una mutación en ciertos genes de la célula beta, aunque las MODY sólo representan el 5 por ciento del total. En la gran mayoría de casos, la diabetes de tipo 2 sigue siendo multifactorial y poligénica.

Todos estos descubrimientos denotan que otra de las líneas de estudio que está cobrando fuerza en el presente y que aún la tendrá más en el futuro sea la farmacogenómica, un área en la que están trabajando varios grupos y donde ya empieza a haber algunos resultados.

Por ejemplo, en Gran Bretaña se ha visto que existen personas con polimorfismos en el gen receptor de las sulfonilureas, lo que condiciona su respuesta a este tratamiento farmacológico.

Nuevas moléculas

Y, en cuanto al desarrollo de nuevas moléculas, cabe destacar los avances que se han hecho con la aparición de los agonistas de los receptores del GLP-1, moléculas que actúan por vía oral y que inhiben una enzima de degradación del GLP-1. Estos fármacos hacen posible

UN ESTUDIO DEL IDIBAPS LO CONSIGUE CON CÉLULAS ESTRELLADAS DEL PÁNCREAS DE LAS RATAS

Lograr células productoras de insulina, línea prometedora en diabetes en los próximos años

zP. Morén Barcelona

La obtención de células productoras de insulina es el gran deseo de los científicos actualmente implicados en la investigación en diabetes. De hecho, aunque tímidos, ya se han empezado a producir algunos avances en esta dirección.

El grupo de Anna Novials ha logrado obtener células con capacidad para producir insulina, tras aislar una *side population* (SP), en concreto, una población de células estrelladas del páncreas de ratas, y descubrir que estas células desempeñan una función progenitora. Según ha precisado, son células muy involucradas en la fibrosis, que se han podido diferenciar en células capaces de sintetizar insulina.

La investigadora ha anun-

Se generarán antes órganos con células madre adultas que con las de un embrión, ya que su gran potencialidad las aleja de los órganos adultos

ciado que el artículo que recoge esta línea de estudio y sus resultados ya ha sido aceptado en *Biochemical Journal*. Este estudio podría ser el primero de una larga lista que podría aparecer en esta misma línea en los próximos años.

Otra estirpe

Después de haber obtenido estas células productoras de insulina, el siguiente objetivo de Novials y otros científicos colaboradores es estudiar si hay células pancreáticas de otra estirpe que se puedan diferenciar en el órgano deseado para producir

células con insulina, ha añadido.

¿Cómo prosperará la investigación dirigida a obtener células madre con capacidad para producir insulina que se está llevando a cabo en diabetes? Todo depende de los recursos económicos que se vuelquen para potenciar la investigación en ellas, ha destacado Novials.

Estados Unidos es uno de los países que está realizando más esfuerzos en ese sentido e, incluso, dispone de laboratorios que trabajan exclusivamente en esta línea de investigación.

El objetivo es un reto muy

goloso, de modo que los científicos que trabajan en diabetes no son los únicos interesados. Hay muchas especialidades médicas que persiguen generar órganos a partir de células madre y, "al final, ganará la que invierta más recursos", según ha postulado Novials.

Además, está convencida de que "se generarán antes órganos adultos a partir de células madre adultas que de las embrionarias, ya que su gran potencialidad para generar cualquier órgano las aleja de los órganos adultos". Y transdiferenciar células a partir de células más primarias es más difícil que hacerlo a partir de células madre de un tejido determinado, que ya están más especializadas y se pueden controlar sus efectos.

PRESENTE Y FUTURO DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

que los pacientes que los toman tengan más niveles de esta hormona, que favorece la función pancreática. Y también figuran los inhibidores de la DPP-4, que se administran por vía oral y que son prometedores porque tienen como ventaja, respecto a otros fármacos clásicos, que no producen tanta hipoglucemia, sobre todo si se comparan a las sulfonilureas. Además, en experimentos *in vitro* o en animales se está empezando a observar que logran mejoras en las células beta pancreáticas e, incluso, que es posible que contribuyan a la regeneración de los islotes pancreáticos.

Al margen de estas nuevas evidencias sobre los antidiabéticos más recientes, ¿cuáles son las nuevas moléculas en camino? En fase I se han iniciado estudios de fármacos para estimular algunas enzimas como la glucosamina, así como fármacos que actúan a nivel renal, para que, a través de los túbulos, se pierda más glucosa.

Diabetes de tipo 1

En la diabetes de tipo 1 hasta ahora se ha constatado que la terapia de sustitución de la insulina ha mejorado, al ser ésta más fisiológica, pero que las nuevas presentaciones de insulinas, como la insulina inhalada y las orales, han resultado fallidas: el intento de insulina oral ha sido imposible, porque la insulina se degrada, mientras que la insulina en forma de aerosol se ha retirado del mercado por efectos secundarios, fundamentalmente pulmonares, ha recordado Novials.

Hasta ahora los antidiabéticos han perseguido estimular a la célula beta; en lo sucesivo, se plantea la posibilidad de evitar su muerte

Ante estos fracasos, se espera que la investigación más básica aporte novedades para sustituir a las células productoras de la insulina. ¿Cómo? Uno de los enfoques de investigación, dirigido a reemplazar estas células productoras de insulina, ha sido el trasplante de islotes pancreáticos, que tampoco ha dado los resultados esperados. Por esta razón, desde hace años los islotes pancreáticos se han orientado a la investigación y no a los programas de trasplante, de forma que, pese a todo, actualmente existen numerosos proyectos de investigación con ellos.

En la diabetes de tipo 1 se han iniciado estudios experimentales para obtener células secretoras de insulina a partir de células madre de la sangre

técnica se ha probado en pocos pacientes y sus resultados se deben "interpretar con precaución", ha señalado Novials.

En referencia a ese mismo objetivo de lograr células secretoras de insulina, el equipo de Enric Esmatjes, del Hospital Clínico de Barcelona, ha desarrollado una investigación experimental en la que ha logrado trasplantar células madre de la sangre al páncreas. A diferencia del equipo brasileño, que no las ha transferido al páncreas, estas células se han colocado dentro de este órgano, para que se diferencien en células productoras de insulina.

ADIPOCITOS Y CÉLULAS BETA

Otra área de investigación importante en diabetes y obesidad es la relación entre las células beta y los adipocitos. En este sentido, el grupo de Ramon Gomis, director del Idibaps, de Barcelona, y que también trabaja con Anna Novials, está estudiando las hormonas adipocinas, señales que provienen del adipocito y que tienen sus efectos sobre la célula beta. "Cuanto más adipocitos hay, se generan más señales patológicas que alteran la función de la célula beta", ha explicado. Asimismo, con los adipocitos se puede analizar tanto el efecto que tienen éstos sobre la célula beta como sobre las células endoteliales que se encuentran en las arterias, ha añadido la investigadora.