

“Queremos **crear** fármacos para tratar la **cardiomiopatía diabética**”



**MANUEL
VÁZQUEZ-CARRERA**

PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA, TOXICOLOGÍA Y QUÍMICA TERAPÉUTICA DE LA FACULTAD DE FARMACIA E INVESTIGADOR PRINCIPAL DE UN GRUPO DE TRABAJO DEL CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN RED DE DIABETES Y ENFERMEDADES METABÓLICAS ASOCIADAS (CIBERDEM).

El grupo de Vázquez-Carrera es *Dianas farmacológicas en inflamación y en enfermedades metabólicas*. Este equipo de investigación, compuesto por siete personas, centra su trabajo en el combate contra la diabetes y en complicaciones de la diabetes, como la cardiomiopatía. En noviembre del año pasado, la Marató de la televisión autonómica catalana TV3 dotó de fondos (255.625 euros) a su labor de investigación sobre la cardiomiopatía que afecta a personas con diabetes, que está llevando a cabo junto a un equipo de la Universidad Temple de Philadelphia, en Estados Unidos.

EL EQUIPO DEL DOCTOR VÁZQUEZ-CARRERA DESEA EXPLORAR LAS POSIBILIDADES FUTURAS QUE OFRECEN LOS FÁRMACOS QUE ACTIVAN LOS RECEPTORES PPARBETA/DELTA EN EL TRATAMIENTO DE LA CARDIOMIOPATÍA DIABÉTICA. **ESTOS RECEPTORES SON UNAS PROTEÍNAS QUE YA VIENEN ESTUDIANDO DESDE HACE TIEMPO, PORQUE AYUDAN A REDUCIR LA RESISTENCIA A LA INSULINA, PROCESO QUE PRECEDE A (Y PREDICE) LA APARICIÓN DE DIABETES TIPO 2.** EN ESTE CASO, LOS FÁRMACOS QUE SE DESARROLLASEN EVITARÍAN QUE LA PREDIABETES PROGRESE Y ACABE EN DIABETES.

Por **MANEL TORREJÓN**

¿Cómo surge su interés por la diabetes?

Desde siempre me había interesado el metabolismo. El padre de un amigo padecía diabetes y vivió de cerca sus complicaciones: perdió la visión y sufrió amputaciones. Tomé conciencia de que era una enfermedad que podía causar grandes daños. Estudié Farmacia, y la tesis la dediqué a estudiar los fármacos fibratos, que permiten combatir la dislipemias, una alteración de los lípidos plasmáticos que se puede manifestar con incrementos de los niveles de triglicéridos y colesterol. Las dislipemias son una fuente de complicaciones cardiovasculares, especialmente en el caso de las personas que sufren diabetes. La acción de los fármacos fibratos ha sido tradicionalmente muy importante para los pacientes diabéticos, ya que actúan reduciendo los triglicéridos.

¿Qué importancia tenían los fármacos fibratos, más allá de su capacidad para mantener a raya los triglicéridos? En aquella época se descubrió que los fibratos reducían los triglicéridos gracias a su capacidad para activar los receptores PPARalfa. En mi postdoctorado en Suiza pude profundizar en el conocimiento de estos receptores. Más tarde, se descubrieron dos nuevos subtipos de receptores PPAR, los gamma y los beta/delta. Los receptores PPARgamma son activados por un grupo de fármacos denominados glitazonas, que se emplean en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar la

“Sólo cuando la dieta y la actividad física no son suficientes, es necesario recurrir a los fármacos”

“Estamos convencidos de que los receptores PPARbeta/delta guardan un destacado papel en el futuro para combatir la diabetes y las enfermedades metabólicas”

sensibilidad a la insulina. Pues bien, nuestro grupo de trabajo está ahora investigando los receptores PPAR más desconocidos, los beta/delta, para cuya activación ahora sólo hay disponibles fármacos experimentales. Estamos convencidos de que los receptores PPARbeta/delta guardan un destacado papel en el futuro para combatir la diabetes y las enfermedades metabólicas.

¿Por qué pueden ser tan beneficiosos los receptores PPARbeta/delta en la lucha contra la diabetes?

Estos receptores protegen el organismo de muchos de los procesos nocivos que conducen al desarrollo de la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus tipo 2. Al combatir la resistencia a la insulina, evitan que la prediabetes progrese y acabe en diabetes.



Fila superior, de izquierda a derecha: Silvia Román, Lucía Poñá, Xavier Palomer, Javier Pizarro, Manuel Vázquez-Carrera, Mohammad Zarei. Fila inferior, de izquierda a derecha: Marta Montori y Gaia Botteri.



¿Quiénes serían los candidatos perfectos para futuros fármacos que activen los receptores beta/delta?

Las personas con prediabetes. Pero, a pesar de los posibles beneficios de los fármacos, siempre hay que recordar que antes que a los fármacos, debemos recurrir a la actividad física y a la dieta. Una persona que camine con frecuencia y que controle su dieta, va a contribuir a que su prediabetes no progrese a diabetes. Sólo cuando la dieta y la actividad física no son suficientes, es necesario recurrir a los fármacos.

Su grupo de investigación también estudia los beneficios del ácido oleico, el principal componente del aceite de oliva.

Nuestro grupo de trabajo está analizando el mecanismo por el que el ácido oleico, un ácido monoinsaturado, presenta grandes ventajas para nuestra salud. En el extremo opuesto está el ácido graso saturado palmítico, muy presente en la repostería industrial por su bajo coste y que se acumula en el interior de las células, favoreciendo una inflamación que lleva a la resistencia a la insulina. Si las células fuesen una fábrica, con el ácido palmítico esta fábrica genera productos tóxicos que se almacenarán en su interior. En contraste, el ácido oleico no causa esta acumulación de productos tóxicos. Gracias a nuestro trabajo de laboratorio, hemos concluido que el ácido oleico compensa los efectos nocivos



“Gracias a nuestro trabajo de laboratorio, hemos establecido los mecanismos por los que el ácido oleico protege frente a la resistencia a la insulina en comparación con las grasas saturadas, como el ácido palmítico”

del ácido palmítico. Pero no debemos lanzar el mensaje equivocado: “Podemos consumir ácido palmítico y, con una gota de oliva, todo está curado”. Al contrario, hay que intentar sustituir las grasas saturadas por monoinsaturadas e intentar seguir una dieta mediterránea, porque se ha demostrado que reduce la incidencia de diabetes.

¿También es importante saber por qué es malo el ácido graso saturado palmítico?

Así es. También estamos estudiando los mecanismos a través de los que actúa el ácido palmítico.

Una vez conozcan cómo actúa el ácido oleico, ¿qué pasos vendrían después? El objetivo es conocer las vías moleculares por las que el ácido oleico produce sus efectos beneficiosos en la diabetes, para así, en un futuro, poder diseñar moléculas que puedan mimetizar el funcionamiento del ácido oleico.

Una tercera línea de trabajo analiza la cardiomiopatía diabética.

Se trata de una investigación que llevamos a cabo junto al grupo de Estados Unidos encabezado por Arthur Feldman, de la Temple University de Philadelphia. El pasado mes de noviembre supimos que este trabajo recibiría

el apoyo económico de la Marató de TV3, que se celebró en diciembre de 2014 para recaudar fondos contra las enfermedades cardiovasculares.

Sabemos que los pacientes con diabetes padecen problemas de corazón, que provocan una alta mortalidad. La cardiomiopatía supone que el corazón no funcione bien: no irriga los tejidos de forma adecuada, y el mismo corazón no es bien irrigado. En el caso de la cardiomiopatía diabética, surge como consecuencia de la propia diabetes y no es causa de otras enfermedades concomitantes con la diabetes (hipertensión, enfermedad coronaria), que también pueden producir una cardiomiopatía. En la actualidad, no hay un tratamiento específico para las personas con cardiomiopatía diabética. Y ese tratamiento singular lo podríamos conseguir con fármacos que activen el mencionado receptor PPARbeta/delta.

Se ha descubierto que el corazón de los ratones con diabetes presenta niveles reducidos del receptor PPARbeta/delta, lo que podría favorecer la cardiomiopatía diabética, mientras que el corazón de los ratones sin diabetes presenta cantidades normales de este receptor. Por tanto, presumimos un rol protector en el corazón de este receptor en esta patología. Se trataría de conseguir fármacos que apuntaran directamente a este receptor en el corazón. Una ventaja con la que contamos es que el receptor PPARbeta/delta se expresa mucho en el corazón, es decir, se presenta en gran cantidad.

El equipo de Philadelphia guarda más de 500 muestras de corazones humanos con y sin diabetes, algunas de las cuales nos enviarán a España para que las podamos analizar.

Otra investigación que están impulsando es acerca de unos nuevos fár-

macos para proteger la célula Beta productora de insulina, a través de los inhibidores de una enzima...

Estamos iniciando el desarrollo este trabajo de investigación junto a Santiago Vázquez, un investigador químico de nuestro departamento, y Dídac Mauricio y Berta Soldevilla, del Hospital Germans Trias i Pujol y miembros de CIBERDEM. Estamos buscando nuevos fármacos basados en los inhibidores de la enzima epóxido hidrolasa soluble para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

¿Qué aporta a su grupo la pertenencia a CIBERDEM?

Nuestro grupo está muy satisfecho de la pertenencia a CIBERDEM. Puedes conocer otros grupos integrados en el CIBER con los que colaborar, lo que resulta fundamental para mejorar la calidad de la investigación que realizamos. Ya hemos colaborado en temas muy concretos con los grupos de Rafael Simó, Ángela Martínez Valverde, Joan Vendrell, Lluís Masana, Francisco Blanco Vaca y Joan Carles Escolà-Gil. ●

“En la actualidad, no hay un tratamiento farmacológico específico para las personas con cardiomiopatía diabética”