

# “El control de los niveles de **glucagón** puede ayudar a **tratar la diabetes**”

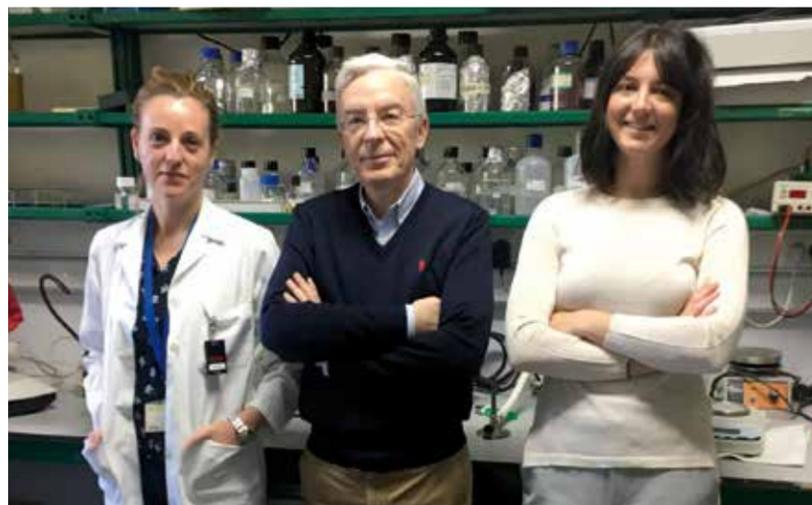
ENTREVISTA A **MARIO VALLEJO**, DIRECTOR DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN DEL DEPARTAMENTO DE FISIOPATOLOGÍA ENDOCRINA Y DEL SISTEMA NERVIOSO, DEL INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS ALBERTO SOLS, DE MADRID.

Por **MANEL TORREJÓN**

**E**l grupo de trabajo encabezado por el doctor Mario Vallejo lleva adelante dos grandes líneas de investigación: estudios moleculares del islote pancreático, y la relación entre diabetes y un mayor riesgo de desarrollo del Parkinson, una enfermedad neurodegenerativa.

**“Estudiamos cómo los genes del páncreas producen insulina y glucagón coordinadamente, según las necesidades del organismo”. “El objetivo es tratar de entender por qué los niveles de glucagón se desregulan en enfermos diabéticos, y facilitar la apertura de vías de actuación a nivel terapéutico que podrían contribuir al tratamiento de la diabetes en el futuro”.**

Los integrantes del grupo: Mercedes Mirasierra, Mario Vallejo e Iara Pérez Taboada.



El equipo de investigación, miembro de CIBERDEM y perteneciente al Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols, ha realizado estudios en animales que sugieren que la preexistencia de diabetes hace que el sistema nervioso sea más vulnerable frente al riesgo de desarrollar enfermedad de Parkinson.

## ¿Cómo llegó a la investigación? ¿Por vocación? ¿Por casualidad?

Por vocación. Más que la medicina clínica, lo que me atraía era entender por qué el organismo falla. ¿Cómo se genera una patología a nivel molecular? Por tanto, decidí dedicarme a la investigación, y trabajé en el Reino Unido y en Estados Unidos a lo largo de 16 años.

## Enseguida usted centró su interés en metabolismo y cerebro, una apuesta que puso las bases, por ejemplo, para la investigación que analiza el mayor riesgo de Parkinson de las personas con diabetes.

Cuando estudiaba, allá por los años 70, me atraía el auge que estaban tomando las investigaciones en endocrinología y neurociencias. Se trataba de dos áreas que ya entonces mostraban cierto solapamiento. En esa época se estaban descubriendo hormonas hipotalámicas, que se sintetizan en el hipotálamo, pero también en otras partes del cerebro, donde actúan como neurotransmisores [moléculas que transmiten señales de una neurona a otra]. Se descubría que algunas de estas hormonas eran importantes para la regulación del tiroides o de la función reproductiva. Más tarde se descubrió que algunas de estas moléculas regulan la ingesta y el gasto energético en el hipotálamo, cosa que puede tener importancia en la diabetes.

¿Qué estudió en sus años de investigación en el extranjero?  
En una primera fase de cinco años, residí en Reino Unido, donde investigué en la Universidad de Londres y en la Universidad de Cambridge. Allí trabajé en neurobiología: cómo los neurotransmisores situados en el cerebro regulan funciones periféricas, como la presión arterial.

## ¿Qué estudió en sus años de investigación en el extranjero?

En Estados Unidos, me enfoqué hacia la diabetes, una enfermedad con alteraciones moleculares y que presenta un relevante componente genético. En concreto, estudié los mecanismos moleculares que regulan el funcionamiento de algunos de los genes de los islotes pancreáticos que hacen posible el control de los niveles de glucosa del organismo.

¿Qué sabemos de esos genes?  
Sabemos que hay una proteína que hace de interruptor y que regula esos genes. Se trata de un factor de transcripción que le dice a los genes cuándo tienen que estimular o reducir su actividad.

**Nuestro grupo quiere saber cómo los genes del páncreas producen insulina y glucagón coordinadamente, según las necesidades del organismo**

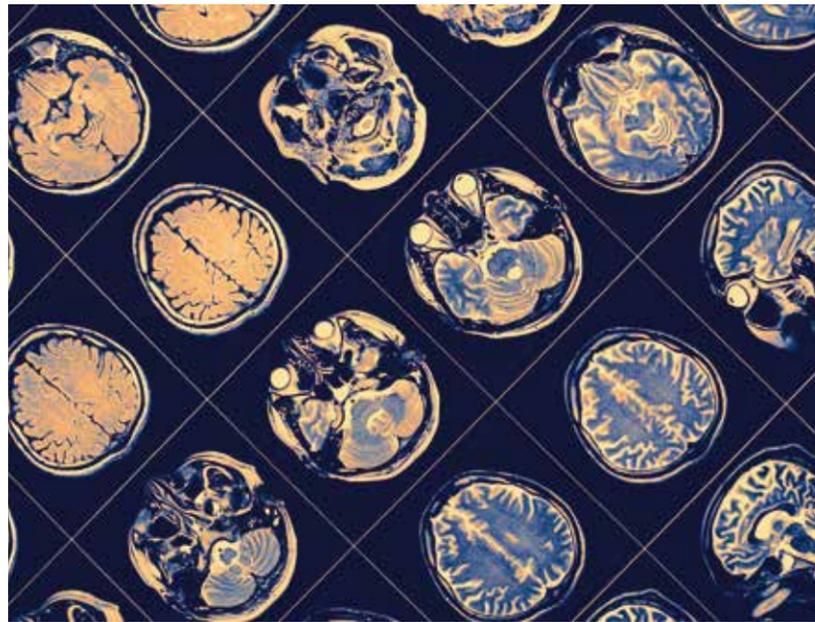
## De hecho, hoy su grupo presta atención a los islotes pancreáticos...

Los islotes pancreáticos producen insulina y glucagón, unas hormonas con efectos contrapuestos: reducir e incrementar la presencia de glucosa en sangre, respectivamente. Cuando la puerta que libera insulina está abierta, la que deja salir glucagón está cerrada. Y viceversa. Funcionan coordinadamente mediante una especie de mecanismo yin-yan. Nuestro grupo de investigación quiere saber cómo los genes del páncreas producen insulina y glucagón coordinadamente, según las necesidades del organismo.

Pues bien, nos estamos fijando con gran atención en cómo esta proteína regula el gen que produce el glucagón.

El glucagón es importante durante el ayuno o cuando no comes durante mucho tiempo. El organismo debe seguir funcionando y necesita glucosa, que normalmente se encuentra almacenada en depósitos de glucógeno en el hígado. El glucagón es la hormona que, por decirlo de alguna manera, da la orden al hígado para que se libere glucosa.

Cuando aumenta el nivel de glucosa en sangre, el páncreas debe saber que debe reducir la producción de glucagón. La proteína-interruptor detecta que la glucosa está alta, y pone en marcha cambios en el funcionamiento del gen que produce glucagón, para disminuir su actividad.



**Antes relacionaba el páncreas con el yin y el yang. Insulina o glucagón. El páncreas debe ir sincronizado, como si se tratase de un juego de equilibrios... ¿Por qué es tan importante esa balanza?**

Es importante porque el páncreas debe saber leer los niveles de glucosa en sangre y la evolución que tienen. Sabemos que muchos pacientes con diabetes, además de presentar resistencia a la insulina, exhiben niveles de glucosa altos al mismo tiempo que tienen niveles de glucagón altos. Se trata de una anomalía. El sistema se ha desregulado.

**¿Qué falla?**

No lo sabemos con seguridad, pero cada vez se está prestando más atención a este aspecto, que tiene una clara relevancia clínica. Además de comprender qué falla, se están investigando posibles vías de actuación a nivel

terapéutico, para tratar de controlar los niveles de glucagón, que podrían contribuir al tratamiento de la diabetes en el futuro.

**Usted viene estudiando desde hace algún tiempo la correlación entre diabetes y enfermedades neurodegenerativas. ¿Qué sabemos a día de hoy?**

Hace años que sabemos que la diabetes es un factor de riesgo de las enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer y el Parkinson. La relación más estudiada es la que hay con el Alzheimer. En el caso del Parkinson, no hay el mismo grado de acuerdo sobre la capacidad de la diabetes para aumentar el riesgo de desarrollar la enfermedad.

Algunos estudios epidemiológicos realizados en diferentes países, apuntan claramente a la existencia de una rela-

ción entre diabetes y enfermedad de Parkinson. Sin embargo, otros estudios no apoyan esta asociación, probablemente debido a diferencias poblacionales, genéticas, étnicas, etc, ya que en los estudios epidemiológicos pueden existir variables difíciles de controlar.

**Por esa razón, su grupo ha apostado por un estudio en modelos animales.**

Así es. Los modelos animales pueden controlarse con bastante precisión. Todo es idéntico: lo que comen, el fondo genético... Por tanto, podemos determinar en estos animales si la preexistencia de diabetes hace que el sistema nervioso sea más vulnerable frente al riesgo de Parkinson. Los datos que hemos generado con estos estudios apuntan que sí, y se encuentran ya en proceso de publicación en un artículo de una revista científica.

Nuestro estudio viene a apoyar a todos aquellos trabajos epidemiológicos que encuentran una relación entre ambas enfermedades.

Las neuronas dopaminérgicas son las más vulnerables al daño y son las que causan el Parkinson, que se traduce en alteraciones de tipo motor (temblor, rigidez, inestabilidad postural...). Nos interesa saber qué hace la diabetes en el cerebro para que las neuronas dopaminérgicas sean más frágiles. A partir de ese conocimiento, se podrían identificar tratamientos y pautas terapéuticas para disminuir el riesgo de los pacientes con diabetes de desarrollar enfermedades neurodegenerativas en el futuro.

Cabe destacar en este sentido que, según algunos estudios, la utilización de metformina y otros fármacos utilizados para el tratamiento de la diabetes, puede disminuir el riesgo de padecer enfermedad de Parkinson, lo cual apoyaría la hipótesis según la cual la diabetes y el Parkinson compartirían mecanismos moleculares similares. ●



**Se podrían identificar tratamientos y pautas terapéuticas para disminuir el riesgo de los pacientes con diabetes de desarrollar enfermedades neurodegenerativas en el futuro**