ENTREVISTA AL DOCTOR EN BIOQUÍMICA **MANUEL BENITO**, DIRECTOR DE UN EQUIPO DE INVESTIGACIÓN DE CIBERDEM

# "Las células beige son clave contra la obesidad y la resistencia a la insulina"

*El doctor Manuel Benito nos explica cómo unas células beige que se encuentran en la grasa pueden ayudar a evitar la diabetes y a combatir la resistencia a la insulina. Asimismo, nos cuenta la relación entre la diabetes y los problemas de neurodegeneración, una conexión que ha expuesto en una conferencia en el Congreso de la American Diabetes Association del pasado mes de junio.*

Por **MANEL TORREJÓN**

El doctor Manuel Benito de las Heras, nacido en 1950 en Antequera (Málaga), es un gran apasionado de la investigación, labor a la que se ha dedicado sin pausa desde sus años de formación. Cuando reflexiona sobre esta actividad tan necesaria para el futuro de cualquier sociedad, enseguida se declara como un defensor acérrimo de la investigación en el marco de la vida universitaria. "Las universidades deben investigar; no entiendo una facultad de Medicina que no cuente con grupos de investigación", sentencia el jefe de grupo del Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM) en la Universidad Complutense de Madrid.

**"EL OBJETIVO ES DESARROLLAR UN FÁRMACO ANTIOBESIDAD PARA ACTIVAR LAS CÉLULAS BEIGE"**

Durante el pasado Congreso de la Sociedad Española de Diabetes (SED), celebrado en abril, Benito de las Heras recibió el Premio Alberto Sols 2019 de Investigación. El galardón reconocía su trayectoria investigadora en el campo de la diabetes y, en concreto, sus progresos acerca de la interrelación entre la diabetes tipo 2 y las enfermedades neurodegenerativas. En la conferencia que dio con esa ocasión, expuso su propuesta de la expresión *diabetes tipo 3*, "que ofrece una visión integradora de los posibles mecanismos patogénicos comunes entre la diabetes y la enfermedad de Alzheimer".

En junio, representó a CIBERDEM como conferenciante invitado a la edición número 79 del Congreso de la American Diabetes Association (ADA), el principal encuentro de expertos sobre la patología. El investigador abordó sus hallazgos sobre la conexión entre diabetes y neurodegeneración. Explicó cómo unas placas de amilina que se acumulan en las células Beta productoras de insulina, que son clave en el camino desde la prediabetes a la diabetes, acaban llegando al cerebro, donde pueden contribuir al desarrollo de enfermedades como el Alzheimer.

Todo este trabajo de investigación, ya completado, se he realizado durante cuatro años en el marco de un proyecto de colaboración entre tres CIBER: el del cerebro, el de enfermedades raras y CIBERDEM, el CIBER de la diabetes. El coordinador del proyecto interCIBERs Diabetes y Alzheimer ha sido el doctor Ángel Raya, del Centro de Medicina Renegerativa de Barcelona.

Benito es máster en Biología por la Universidad de Granada, doctor en Bioquímica por la Universidad Autónoma de Madrid (UAM), y se doctoró en la Universidad de Oxford. Como curiosidad, podemos decir que obtuvo la cátedra de Bioquímica a los 30 años, una temprana edad que todavía nadie ha batido en nuestro país.

**¿Cómo surge su vocación por las ciencias de la vida y por la investigación?**
En mi familia no había antecedentes, pero me atraía la Biología. No completé la carrera, por culpa de una huelga, y pasé a cursar Farmacia y Química. Como dato curioso, soy el catedrático de Bioquímica que ha ganado la cátedra a una edad más joven: a los 30 años.

**EN ESTADOS UNIDOS EXPLICÓ EN JUNIO CÓMO UNAS PLACAS DE AMILINA QUE SE ACUMULAN EN LAS CÉLULAS BETA PRODUCTORAS DE INSULINA, QUE SON CLAVE EN EL CAMINO DESDE LA PREDIABETES A LA DIABETES, ACABAN LLEGANDO AL CEREBRO, DONDE PUEDEN CONTRIBUIR AL DESARROLLO DE ENFERMEDADES COMO EL ALZHEIMER**

**Usted lleva investigando toda la vida...**
He realizado desde la investigación básica, hasta la más orientada a una patología. Y soy un gran defensor de que se investigue en la universidad.

Empecé a investigar en el grupo del que surgiría el Centro de Investigación en Biología Molecular del doctor Federico Mayor-Zaragoza. Realizábamos estudios metabólicos en la etapa prenatal. Era bioquímica prenatal, con el foco puesto en los nacimientos prematuros. Estudiamos un modelo celular de desarrollo: ¿Cómo maduran los tejidos? Prestamos atención al metabolismo del hígado, a cómo el hígado pasa a ser hígado. Se trataba de investigaciones realizadas con animales, con ratas.

"TODAVÍA NO SABEMOS CÓMO COMIENZA LA RESISTENCIA A LA INSULINA, UN PROBLEMA QUE NO SE MANIFIESTA DE LA NOCHE AL DÍA, SINO QUE SE DESARROLLA DURANTE AÑOS Y AÑOS DE PREDIABETES"

**Su grupo de trabajo conoce muy bien los tejidos adiposos, que guardan una enorme relación con la resistencia a la insulina, con la obesidad y con el desarrollo de la diabetes tipo 2.**
Por un lado, tenemos el tejido adiposo marrón –interescapular, subclavicular, subescapular, perirenal–, que los investigadores empezamos a conocer a principios de los años 80. Todos nacemos con este tejido, que vamos perdiendo a medida que crecemos. Solo conserva esta grasa entre el 2% y el 3% de la población mundial. Se trata de un porcentaje de la población privilegiado, porque todas estas personas son resistentes a la obesidad al 100%. Algunos grupos humanos, como los esquimales, tienden a retener este tejido en grandes proporciones de la población. Así, veremos pocos esquimales obesos.

**¿Por qué vamos perdiendo este tejido con el que todos contamos en el momento de nacer?**
El tejido adiposo marrón se va atrofiando y, por tanto, se va perdiendo. El tejido marrón va perdiendo capacidad termogénica; es decir, va perdiendo capacidad para proporcionar equilibrio energético al organismo.

**¿De dónde viene esa capacidad termogénica?**
El tejido marrón tiene un alto contenido en mitocondrias, un órgano microcelular que podemos comparar a una turbina, a un motor que produce energía para que las células funcionen. De ese modo se produce calor y se queman calorías.

Pero tenemos otro tipo de tejido termogénico, de tejido termogénico. Se trata del tejido adiposo blanco inguinal, en el que encontramos las células beige que, al ser termogénicas, disipan el calor.

A diferencia del adiposo marrón, las células marrones que encontramos en el adiposo blanco inguinal sí que perduran en el organismo con el paso del tiempo, lo que nos ofrece una oportunidad para aprovechar sus propiedades termogénicas.

**Por tanto, ¿se trataría de que estas células beige tengan más protagonismo?**
A más función termogénica, menos riesgo de obesidad. A menos función termogénica, más riesgo de obesidad. Lo hemos demostrado con roedores. En nuestros modelos animales, inducimos una mayor obesidad, y perseguimos cómo revertirla con el empleo de las células beige.

En la diabetes tipo 2 asociada a la obesidad, se produce un aumento de la masa, se genera un hígado graso y tenemos que hacer frente a la resistencia a la insulina. Con las células beige, contrarrestamos toda esta dinámica.

Todavía no sabemos cómo comienza la resistencia a la insulina, un problema que no se manifiesta de la noche al día, sino que se desarrolla durante años y años de prediabetes. Con nuestra investigación, buscamos ofrecer una solución frente al fracaso de los mecanismos compensatorios a este proceso de los que dispone el organismo.



**Diabetes tipo 2 y obesidad van muy entrelazadas...**
La mayoría de personas con diabetes tipo 2 tienen sobrepeso. Y más del 50% de obesos tiene diabetes tipo 2.

**¿Cómo conseguimos que las células beige jueguen un rol destacado en contra de la resistencia a la insulina y de la obesidad?**
El objetivo es activar las mencionadas mitocondrias. ¿Cómo lo hacemos? Pues con antioxidantes como el resveratrol que, por cierto, encontramos en el vino tinto y en otros productos alimentarios. El resveratrol activa las células beige que tenemos durmientes en muchas partes del organismo, no solo en la zona inguinal.

Hemos trabajado con un modelo animal, con un ratón, al que le hemos suprimido el tejido adiposo marrón. Por ese motivo, el ratón muestra tendencia a la obesidad. Gracias al resveratrol, revertimos esa tendencia. Probamos que los antioxidantes –encontramos vitaminas antioxidantes en alimentos como aceitunas y nueces– son muy positivos para prevenir la diabetes tipo 2. Publicamos este estudio el año pasado.

**¿Habrá un fármaco que active las células beige del tejido adiposo blanco?**
El objetivo es desarrollar un fármaco antiobesidad para activar estas células. Yendo directamente a las células beige del tejido adiposo blanco, *quemamos* lo que deseamos quemar. Vamos al foco del problema, al punto donde necesitamos una actividad termogénica.

**En los últimos años, se habla de fármacos antiobesidad. ¿Pero no pueden estas pastillas convertirse en coartadas para no tener que seguir un estilo de vida saludable?**
Por supuesto, es un error basar todo un tratamiento en fármacos. Pasa lo mismo con las pastillas anticolesterol. De acuerdo, incorporemos esos fármacos, pero también pongamos de nuestra parte comiendo de forma saludable y haciendo actividad física.

**En el último congreso de la American Diabetes Association (ADA), expuso como conferenciante los hallazgos de un grupo de trabajo al que pertenece su equipo de investigación. Han obtenido nuevo conocimiento sobre la conexión entre diabetes y neurodegeneración.**
Existe una relación entre las células beta productoras de insulina y las células del cerebro. Hemos demostrado que las placas de amilina en la célula beta, que se forman al secretarse insulina, hacen que el prediabético pase a tener diabetes. ¿Y por qué se acumulan estas placas? Pues por la alta demanda de insulina que tiene lugar en la etapa de prediabetes. Se trata de unas placas que hasta ahora eran invisibles, y que solo podemos ver gracias a un compuesto. Si advertimos estas placas, podremos detectar de forma temprana una prediabetes.

Estas placas acaban llegando al cerebro, lo que puede influir en el mayor porcentaje de problemas de neurodegeneración entre las personas con diabetes. ●

"HEMOS PROBADO QUE LOS ANTIOXIDANTES –ENCONTRAMOS VITAMINAS ANTIOXIDANTES EN ALIMENTOS COMO ACEITUNAS Y NUECES– SON MUY POSITIVOS PARA PREVENIR LA DIABETES TIPO 2