

ENTREVISTA A **FRANZ MARTÍN**, COORDINADOR DEL GRUPO CIBERDEM DEL CENTRO ANDALUZ DE BIOLOGÍA MOLECULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (CABIMER) Y DE LA UNIVERSIDAD PABLO OLAVIDE (UPO).

## "Desarrollaremos fármacos para que la célula beta del páncreas mejore su funcionalidad, supervivencia y capacidad de regeneración"

El grupo de CIBERDEM coordinado por Franz Martín, del CABIMER y la UPO, lleva a cabo diversas líneas de investigación que persiguen, sobre todo, entender los mecanismos responsables del daño de las células beta pancreáticas y de su supervivencia. El objetivo es fortalecerlas, prevenir ese daño y, en caso de deterioro, regenerarlas. Este equipo de trabajo también tiene en marcha ensayos de desarrollo de fármacos frente a la diabetes, y de terapia celular para abordar las complicaciones de la diabetes.

Por **MANEL TORREJÓN**

**ESTE EQUIPO DE INVESTIGACIÓN ANALIZA LOS MECANISMOS NATURALES A TRAVÉS DE LOS CUALES LAS CÉLULAS BETA SE DEFIENDEN, PARA ASÍ PODER POTENCIARLOS**

**F**ranz Martín es catedrático de Nutrición y Bromatología de la Universidad Pablo de Olavide de Sevilla, y coordinador del grupo Cabimer (Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa) de CIBERDEM (Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas). Cabimer nació en 2005 con el objetivo de impulsar las investigaciones sobre terapia celular y medicina regenerativa. Este equipo es uno de los grupos de CIBERDEM

con más investigadores y líneas de trabajo, todas ellas dirigidas por profesionales de gran prestigio. En esta entrevista, Martín hace un repaso de todas las actividades de investigación que están llevando a cabo. Todas ellas tienen en común la búsqueda de resortes para fortalecer las células beta productoras de insulina, para prevenir el daño y, en caso de deterioro, para regenerarlas. El grupo es pionero en el uso de la terapia celular para el tratamiento de las complicaciones de la diabetes.



**"HEMOS AVERIGUADO QUE EL FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN GATA 4 ES IMPORTANTE PARA EL FUNCIONAMIENTO DE LAS CÉLULAS BETA PANCREÁTICAS"**

### Mecanismos de supervivencia de los islotes pancreáticos

**Uno de los equipos del grupo estudia cómo se defienden las células beta productoras de insulina de los ataques que reciben y como sobreviven a ellos.**

El grupo dirigido por el doctor Francisco Beldoya estudia los mecanismos de supervivencia de los islotes pancreáticos. En las diabetes tipo 1 y tipo 2, las células beta sufren ataques de muchos tipos. El objetivo es analizar los mecanismos naturales a través de los cuales se defienden, para así poder potenciarlos.

**Si hoy todavía no hemos logrado dar una cura a la diabetes, es en parte porque esos mecanismos se demuestran insuficientes, ¿no es así?**

Si esos mecanismos acaban sobrepasados, las células beta pierden su funcionalidad y, al final, acaban muriendo. Es como si tu protegés tu hogar con diversos tipos de barreras: una cancela, una puerta bien resistente, una alarma, etc. Uno tras otro, el asaltante va superando los distintos sistemas de protección. Algo similar es lo que le pasa a las células beta. Los ataques superan los mecanismos de defensa, y se produce una alteración en el funcionamiento de las células beta y su posterior muerte, dando lugar a la diabetes. Por eso es importante conocer los mecanismos de defensa, para así poder potenciarlos.

**¿Cuáles son las principales amenazas a las células beta?**

En el caso de la diabetes tipo 1, es el ataque del sistema inmune, que no reconoce a las células beta como propias, y las ataca y destruye. En la diabetes tipo 2, el exceso de azúcares y grasas originan un estrés oxidativo y una inflamación que daña a las células beta, haciendo que pierdan su funcionalidad y que, finalmente, mueran.

**Hace años que investigan cómo optimizar los trasplantes de islotes. Uno de los grandes obstáculos de estas intervenciones es que se pierden muchas células beta en el itinerario que va del donante al receptor. ¿Cómo puede ayudar a los trasplantes un mejor conocimiento de los mecanismos de defensa de los islotes?**

En el proceso de aislamiento de los islotes en el donante cadavérico y de su posterior trasplante en el paciente, se producen muchos pasos que dañan a los islotes. Por ejemplo, la falta de oxígeno, el ataque químico del proceso de aislamiento y el ataque autoinmune al trasplantar al donante. Todo eso hace que en los islotes se activen los mecanismos de defensa y supervivencia. Pero estos mecanismos no son suficientes, y se pierden muchos islotes en el proceso. En este sentido, el conocimiento de los mecanismos de defensa y supervivencia que tienen las células beta pancreáticas, podrá ayudar a paliar estos problemas.

**Cuándo sepan mucho mejor cómo se defienden los islotes pancreáticos, ¿cómo trasladarán todos esos descubrimientos al paciente y a los trasplantes?**

El objetivo es desarrollar fármacos en el futuro que permitan mejorar y potenciar los mecanismos de defensa. Se trata de retrasar la aparición de la diabetes, haciendo frente a los ataques inmunes, en la diabetes tipo 1, y a los perniciosos efectos de la vida sedentaria y el abuso en grasas saturadas y azúcares, en el caso de la diabetes tipo 2.

Franz Martín.



"SOMOS CAPACES DE EXTRAER CÉLULAS TRONCALES DE LA MÉDULA ÓSEA, TRATARLAS Y TRASPLANTARLAS EN LAS ZONAS DE LESIÓN, PARA CONSEGUIR ASÍ LA REVASCULARIZACIÓN. DE ESTE MODO EVITAMOS AMPUTACIONES EN PERSONAS CON PIE DIABÉTICO"

### ¿Cómo se desarrollan las células beta?

Una de las claves de la respuesta definitiva que podamos dar en un futuro a la diabetes, es entender cómo se generan las células beta. Al estudio de este desarrollo dedican ustedes un equipo de trabajo.

El grupo de la doctora Anabel Rojas estudia los procesos de desarrollo de las células beta. Presta atención a cómo se forman estas células, desde el mismo momento de la concepción. En los procesos de formación de órganos se ponen en marcha programas genéticos que activan o silencian determinados genes. Esos programas genéticos son responsables de que se pueda ir desde una célula troncal hasta un determinado tipo celular, tejido u órgano. Para la activación de los genes son necesarias unas proteínas, denominadas factores de transcripción, que se unen a la zona de lectura de los genes y que permiten que se exprese el gen necesario para el destino de una célula.

El trabajo de este equipo consiste en analizar el papel que dos factores de transcripción (GATA4 y GATA6) tienen en la formación de los islotes pancreáticos.

### Estos factores de transcripción, ¿son solo importantes en el momento de formación de un órgano, o su relevancia se extiende a lo largo de toda la vida de ese órgano?

Estos factores de transcripción son clave en la formación del órgano y a lo largo de toda su vida, ya que para que una célula siga manteniendo su estirpe necesita que determinados genes estén siempre expresados. En este sentido, el equipo de la doctora Rojas ha encontrado que esos factores GATA son fundamentales para el correcto funcionamiento de las células beta, en la vida adulta.

### ¿Qué consecuencias tienen esos defectos en los factores de transcripción GATA 4 y GATA 6? ¿Qué daño causan esas anomalías?

Determinadas mutaciones de los factores GATA causan agenesia pancreática. Es decir, la persona nace sin páncreas, una enfermedad poco frecuente con muy mal pronóstico. Hay otro tipo de mutaciones de los factores GATA que afectan al funcionamiento de las

células beta adultas, y que favorecen o causan un mal funcionamiento de las células beta, originando diabetes. En este sentido, las personas con alteraciones en esos factores GATA podría ser que debutaran antes con diabetes, en lugar de hacerlo más tarde o, simplemente, no debutar.

### ¿La idea sería poder diagnosticar esas mutaciones precozmente?

Sí, ya que esto permitiría ver qué personas tienen más probabilidad de desarrollar diabetes en la edad adulta. De esta manera, se les podría hacer un seguimiento más estricto y una propuesta de un estilo de vida sano.

### Mecanismos de regeneración del páncreas

El equipo del doctor Benoit Gauthier analiza los mecanismos de regeneración de los islotes pancreáticos y desarrolla fármacos antidiabéticos. ¿En qué fase se encuentra esta investigación?

En lo que se refiere al primer punto, están estudiando los mecanismos moleculares que regulan los procesos de regeneración de las células beta pancreáticas. En este sentido, han identificado que el factor de transcripción Pax4 y la proteína HMG20A, tienen un papel importante en estos procesos. De hecho, mutaciones en los genes que codifican para esas proteínas, se han asociado con el desarrollo de diabetes. También están analizando la función que el factor de transcripción Pax8 y la proteína LRH-1 tienen en el desarrollo de los islotes pancreáticos y en el mantenimiento de su función, en el páncreas adulto.

En cuanto al desarrollo de fármacos frente a la diabetes, tienen una molécula prometedora denominada BLOO1. Esta molécula se une a la proteína receptora LRH-1. Como han podido demostrar en una publicación reciente en Nature Communications, BLOO1 es capaz de mejorar la hiperglucemia y disminuir el ataque autoinmune en modelos de diabetes tipo 1, así como disminuir la muerte de células beta, incrementar la cantidad de células beta y mejorar la secreción de insulina, en modelos de diabetes tipo 2.

"ESTAMOS INVESTIGANDO CÓMO UNA ALIMENTACIÓN INCORRECTA DAÑA LAS CÉLULAS BETA PANCREÁTICAS, PRODUCIENDO DIABETES TIPO 2"



Benoit Gauthier.



Francisco Bedoya.



Anabel Rojas.

### El perjuicio de una alimentación incorrecta sobre las células beta

El grupo de trabajo que usted dirige se centra en el impacto de una alimentación incorrecta sobre las células beta.

Intentamos entender cómo una alimentación incorrecta, rica en grasas saturadas y azúcares simples, daña las células beta y genera una resistencia a la acción de la insulina, lo que finalmente conlleva el desarrollo de diabetes tipo 2.

Las dietas ricas en grasas saturadas y azúcares simples, causan daño a las células beta y además provocan una resistencia a la acción de la insulina, en aquellos tejidos en los que fundamentalmente actúa (hígado y músculo). Estudiamos los mecanismos moleculares responsable de esas alteraciones, que son la base de la aparición de la diabetes tipo 2. Hemos podido comprobar, que lo importante no es solo disminuir el consumo de grasa, sino también cambiar el perfil de las grasas. En este sentido, las grasas de origen vegetal, y muy especialmente el aceite de oliva, producen un efecto protector en las células beta y aumentan la sensibilidad a la insulina, con lo cual disminuye bastante el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. Parte del efecto protector del aceite de oliva es también por la gran cantidad y variedad que tiene de compuestos polifenólicos, con efectos antioxidantes.

Ya sabemos que comer mal nos hace obesos y propensos a enfermedades como la diabetes. Entender cómo funciona esa relación de causa-efecto, seguro que nos va a ayudar. Pero quizás lo más fácil, y lo más difícil al mismo tiempo, es que las personas coman bien y hagan ejercicio físico.

Debemos seguir avanzando en educación nutricional y estilos de vida, y seguir con campañas de prevención de salud pública. No se

trata de imponer nada, porque ese enfoque no funciona. Pero sí que pueden calar mensajes como el siguiente: "Es mejor cambiar el tipo de grasas que consumimos y tomar menos grasas de origen animal y más de origen vegetal, por ejemplo aceite de oliva virgen extra". La gran solución, claro, sería dar con la pastilla que reproduzca los efectos de la comida saludable, pero los caminos no son incompatibles y que la población tenga una buena educación nutricional es fundamental para frenar la epidemia de diabetes tipo 2. ●

"HEMOS DESARROLLADO UN FÁRMACO (BLOO1) CON UNOS RESULTADOS PROMETEDORES A LA HORA DE ACTUAR FRENTE A LA DIABETES TIPO 1 Y 2"

