"La molécula IRS-2 puede ayudar a regenerar las células productoras de insulina"

ENTREVISTA A **DEBORAH BURKS**, INVESTIGADORA DEL CENTRO DE INVESTIGACIÓN PRÍNCIPE FELIPE, EN VALENCIA

*La investigadora estadounidense **Deborah Burks**, afincada en España desde el año 2000, dirige un grupo de diabetes en el Centro de Investigación Príncipe Felipe que podría facilitar avances en la medicina regenerativa. Desde hace años, su equipo, integrado en CIBERDEM, tiene como principal objetivo modular la expresión y la función de una molécula, denominada IRS-2, con potencial para crear nuevas células beta productoras de insulina en el páncreas. En la diabetes tipo 1, estas células acaban siendo destruidas; por lo que la regeneración celular es una de las grandes esperanzas de los investigadores.*

Por **MANEL TORREJÓN**

Desde que empezase su carrera científica (en la Duke University, de Carolina del Norte, y en el prestigioso Joslin Diabetes Center, de Harvard), ha puesto siempre el foco en las moléculas que participan en el diálogo que se establece entre la insulina y las células. Recordemos que esta hormona tan importante para los pacientes con diabetes es como la llave que permite que las células respondan para incorporar la glucosa, la energía que el organismo (las células) necesita. Sin insulina, la glucosa se queda a las puertas de las células.

La señalización intracelular es una parcela de investigación crucial para, a largo plazo, dar con respuestas mucho más eficaces al tratar la diabetes.

A la búsqueda de alimentos, fármacos y péptidos con potencial

Los resultados de su grupo prueban que la molécula IRS-2 puede contribuir a la regeneración de las células beta productoras de insulina: la ausencia de señales de IRS2 está relacionada con una reducción de la masa de las células beta. Desde hace años, buscan elementos, sean alimentos (¡como el café!), fármacos o péptidos, que estimulen la función de la mencionada molécula. Asimismo, también desarrollan tecnologías que permiten evaluar si el gen y la proteína IRS-2 tienen suficiente presencia en tejidos y órganos (expresión), y si hacen bien su trabajo (función). Gracias a este sistema *in vitro*, pueden saber si un compuesto es capaz de estimular la molécula IRS-2, lo que a su vez facilitaría la regeneración de la masa de celúlas productoras de insulina del páncreas.

Deborah Burks nos atiende justo cuando ha finalizado la realización de pruebas rápidas del nuevo coronavirus en 140 trabajadores del Centro de Investigación Príncipe Felipe. "Como investigadora, tengo una experiencia muy similar, que es la de pinchar a ratones y a pacientes con diabetes para medir la glucosa en sangre. Nuestra institución, como plantilla de expertos en técnicas de biología molecular y genética, ha sido activado como un centro de apoyo para realizar PCRs para la sanidad pública a la hora de combatir la pandemia del virus SARS-CoV-2".

Investigan la señalización de la insulina, todo el diálogo que se produce entre esta hormona y las células. ¿Cómo es ese diálogo en una persona sin diabetes?

Cuando la insulina llega a la membrana de una célula, hace falta mensajeros moleculares dentro de la célula que transmiten la señal de la insulina hasta los puntos clave de la regulación del metabolismo, del transporte de glucosa y de la expresión de genes, para dar una respuesta adecuada. Cuando se impide dichos pasos, se está produciendo una resistencia a la insulina.

Las moléculas IRS ('Insulin Receptor Substrate') son las moléculas de interés de su grupo de investigación...

Se trata de una familia de moléculas muy interesante. Las moléculas IRS (IRS-1, IRS-2, IRS-3 e IRS-4) reciben el mensaje que emite la insulina a la célula. Son moléculas muy similares, aunque cada una tiene una función determinada.

EL ESTUDIO DE LA SEÑALIZACIÓN INTRACELULAR HA SIDO UNA CONSTANTE EN SU TRAYECTORIA: "QUEREMOS DEFINIR CON PRECISION CÓMO LA INSULINA EJERCE SU EFECTO EN LAS CÉLULAS DEL CUERPO, PARA DESARROLLAR ESTRATEGIAS Y PODER CORREGIR FALLOS EN EL PROCESO"

¿Cómo descubrieron el potencial de la molécula IRS-2 en la regeneración de las células productoras de insulina?
Los científicos llevamos desde los años 90 eliminando los genes que codifican las moléculas en los ratones del laboratorio, para saber cómo funciona el mecanismo de comunicación insulina-célula. Es decir, quitamos el gen que nos interesa del ratón para examinar su importancia y papel en procesos biológicos.

Con un modelo de ratones deficientes en el gen Irs2, demostramos hace años que las moléculas IRS-2 pueden contribuir de forma decisiva en la lucha contra la diabetes, particularmente en el desarrollo y mantinemiento de las células beta.

Actualmente, para editar el genoma utilizamos la nueva técnica de ingeniería genética CRISPR-cas, que nos está permitiendo acortar los plazos de trabajo. La herramienta de CRISPR-cas está revolucionando el mundo de investigación.

LOS RESULTADOS DE SU GRUPO PRUEBAN QUE LA MOLÉCULA IRS-2 PUEDE CONTRIBUIR A LA REGENERACIÓN DE LAS CÉLULAS BETA PRODUCTORAS DE INSULINA: LA AUSENCIA DE SEÑALES DE IRS2 ESTÁ RELACIONADA CON UNA REDUCCIÓN DE LA MASA DE LAS CÉLULAS BETA

¿Qué aprendieron gracias al estudio con ratones?
Vimos que los ratones que no expresan la molécula IRS-1 son más pequeños y tienen un problema de crecimiento, lo cual significa que IRS-1 es esencial para la proliferación celular. Y advertimos que los ratones deficientes en IRS-2 desarrollan una diabetes muy rápida y muy severa, debido a una reducción de la masa de células beta pancreáticas. Ésta fue la primera pista de que la IRS-2 es una molécula imprescindible para el desarrollo y función de las células productoras de insulina. Además, los ratones deficientes en IRS-2 muestran resistencia a la insulina en los tejidos periféricos, como el hígado. Era un modelo muy bueno para estudiar la patología de la diabetes humana. Un par de años antes, un grupo de investigadores de Joslin Diabetes Center había demostrado que la expresión de IRS-2 estaba reducida en islotes pancreáticos de pacientes con diabetes tipo 2, un hecho que nuestro trabajo en ratones acabó validando.

¿Por qué es tan importante la molécula IRS-2?
Esta molécula es un director de orquesta de la señalización, que además recluta a otras moléculas para señalizar. Como he explicado, los ratones a los que les falta IRS-2, desarrollan una diabetes muy severa. Mueren de complicaciones, con una drástica pérdida de grasa: la pérdida de peso es un síntoma clásico del déficit de insulina.

En resumen, la falta de IRS-2 tiene consecuencias metabólicas que hacen que el ratón desarrolle diabetes y muera a las 4 o 6 meses.

Han creado un modelo para visualizar la presencia de la molécula IRS-2, denominado GFP ('Green Fluorescent Protein', o Proteína Fluorescente Verde) IRS-2. ¿En qué consiste?
Desde su descubrimiento, siempre hemos tenido limitaciones técnicas para detectar la proteína IRS2 en células y tejidos. En el nuevo modelo, la activación del gen Irs2 conlleva la generación de una molécula de fusión entre IRS-2 y GFP. Así se puede detectar o visualizar la expresión de IRS2, porque una célula o tejido se vuelve de color verde en el microscopio. Cuando se activa el gen IRS-2, a la vez nos produce un marcador que permite saber dónde y cuándo se expresa IRS2. Con este sistema, diseñado por Luke Noon, un investigador de nuestro equipo, podemos tratar cuestiones muy básicas pero muy importantes para comprender el papel de IRS2 en el páncreas endocrino. Por ejemplo, ¿en qué células se expresa IRS2 en un ratón de 10 días de desarrollo en comparación con un adulto? Si dañamos el hígado y el páncreas, ¿qué ocurre con la expresión de IRS-2? Por estudios previos, pensamos que en ambos tejidos el aumento de la expresión de IRS2 es como una primera respuesta para reparar y regenerar.

¿Todos los humanos tenemos IRS-2?
Sí, todos tenemos esta molécula. Es parte del genoma humano. Nuestra hipótesis es que en las personas con diabetes puede ser que haya una alteración en su expresión y función por factores genéticos o ambientales o por inflamación, por ejemplo.

¿Qué diferencia hay entre expresión de un gen y función de una proteína?
Cada proteína está codificada por un gen en los cromosomas. Los genes responden a distintas señales intracelulares o distintos estados de salud. El gen IRS-2, puede estar presente, pero no activo, ya sea porque otra molécula interfiera en su expresión o por cualquier otro motivo. Por el contrario, el gen puede estar funcionando, pero produce una molécula IRS2 defectuosa en su función por una mutación clave o porque la proteína no está en su sitio adecuado dentro de la célula.

¿Qué relevancia tiene el sistema GFP-IRS-2? ¿De qué manera puede ser útil?
Gracias a este sistema del marcador "verde", esperamos comprender mucho más sobre la regulación del gen Irs2. Además, nos aporta una nueva herramienta que podemos emplear para identificar nuevos fármacos. Con este modelo podemos testar fármacos dirigidos a la expresión y función de IRS-2. Imaginemos que un laboratorio tiene un compuesto que cree que puede regenerar células beta productoras de insulina. Con esta tecnología, vemos si el compuesto está funcionando a través de IRS2, por ejemplo estimulando su expresión. Y podemos comparar el nivel de verde previo a la aplicación del compuesto, con el nivel de verde posterior. Si vemos mucho verde después, podemos deducir que el compuesto está funcionando. Este sistema lo estamos utilizando con cultivos de células de ratón en placas, en los que observamos si se manifiesta el marcador verde.

EL NUEVO SISTEMA DEL MARCADOR 'VERDE' NOS PERMITE TESTAR FÁRMACOS PARA LA EXPRESIÓN Y FUNCIÓN DE IRS-2

En definitiva, es un sistema de validación y de desarrollo de nuevos compuestos médicos, que ya está siendo empleado por un equipo de desarrollo de fármacos del Centro de Investigación Príncipe Felipe. Podemos testar hasta miles de compuestos en nuestra plataforma de *Drug Screening*.

Por tanto, este sistema permite validar nuevos fármacos y desarrollar nuevos fármacos.
Así es. Nuestro grupo está trabajando con un par de compuestos. Uno de ellos está basado en la cafeína, que inyectamos en diferentes dosis a los ratones. ¿Por qué cafeína? Pues porque el promotor del gen de IRS-2 tiene un elemento que responde a la cafeína. Otro compuesto esta basado en antihistamínicos de primera generación, no los actuales. Resulta que esos antihistamínicos aumentan la expresión de IRS-2.

En nuestro modelo *verde*, la cafeína actúa como un sistema de chequeo, de control positivo. Es decir, si un compuesto causa el color verde, aplicamos la cafeína en ese mismo cultivo, para validar.

Creemos que el gen IRS-2 tiene un gran potencial en el contexto de la diabetes para mejorar la sensibilidad a la insulina y para la regeneración del páncreas. Pero, como siempre, aún nos queda mucho camino. ●