



“Un metabolito puede ser biomarcador de diabetes y ayudarnos a encontrar nuevos fármacos”

ENTREVISTA A **SONIA FERNÁNDEZ-VELEDO**, RESPONSABLE DEL GRUPO DIAMET DEL INSTITUT D'INVESTIGACIÓ SANITÀRIA PERE VIRGILI (IISPV), EN TARRAGONA

Por **MANEL TORREJÓN**

El grupo de investigación en diabetes y enfermedades metabólicas (DIAMET), del Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), ha publicado un artículo de revisión en la revista *Trends in Endocrinology & Metabolism*, que arroja una nueva luz sobre el succinato, un metabolito –una sustancia que se produce durante el metabolismo– que es un viejo conocido de científicos en todo el mundo. La nueva perspectiva que aporta este grupo de trabajo catalán podría abrir nuevas vías para el tratamiento de la diabetes y la obesidad. Se trata de un proyecto de investigación en el que hay puestas muchas esperanzas. Así, en 2020 recibió una ayuda de cerca de un millón de euros en el marco de la Convocatoria CaixaResearch de Investigación en Salud de Fundación “la Caixa”.

Hemos entrevistado a la responsable de este grupo de investigación, Sonia Fernández-Veledo, para que nos explique cómo puede este metabolito ayudarnos, cuando actúa como una hormona, a tratar la diabetes, la obesidad y los trastornos asociados. DIAMET sostiene que el succinato es un biomarcador de disfunción metabólica.

Un metabolito, el succinato, es el gran protagonista de vuestro trabajo de investigación. ¿Qué es el succinato?

Es un metabolito que hace tiempo que se conoce bien en el ámbito científico. Se trata de un metabolito complejo, con numerosas funciones. La dimensión más conocida del succinato tiene que ver con su capacidad para ayudar a las células a obtener energía. Sin embargo, tiene una faceta menos conocida, que estamos descubriendo ahora, y es que el succinato puede estar en circulación y actuar como si fuese una hormona. Así, en las células hay receptores que reconocen el succinato, y hacen que las células respondan a niveles elevados de este metabolito. Esta respuesta puede ser muy diversa, y va a depender del órgano y del contexto metabólico en el que se encuentre.

Su grupo de trabajo ha estudiado la función señalizadora de este metabolito en la inflamación que se da en la diabetes tipo 2. ¿Qué han averiguado?

Sabíamos que el succinato estaba incrementado y que regulaba la inflamación en enfermedades inflamatorias agudas, como la artritis reumatoide. La novedad es que también regula la inflamación de bajo grado que tiene lugar en la diabetes tipo 2 y en la obesidad. Las personas obesas y/o con diabetes tipo 2 tienen un nivel elevado de este metabolito.

¿Hasta qué punto es relevante que el succinato regule la inflamación en la diabetes y en otras patologías?

En una persona sana, el succinato regula todo el proceso inflamatorio, desde el inicio hasta el final. De hecho, nuestro grupo ha demostrado que el succinato es un metabolito clave para que la inflamación finalice correctamente. No tenemos que olvidar que la inflamación es una respuesta fisiológica de defensa de nuestro organismo. El problema es cuando persiste, porque no es capaz de cerrar el proceso de manera adecuada, cosa que es muy perjudicial para nuestro organismo. Nuestros trabajos de investigación han demostrado que en las personas con obesidad y diabetes, esta función que tiene el succinato en finalizar la inflamación se halla alterada. Esta falta de respuesta, a pesar de que tienen niveles elevados de succinato, es debido a que tienen menos receptores de succinato en uno de los tipos celulares más importantes en la regulación de la inflamación.

Este tipo de fallos es muy común en el caso de hormonas como la insulina, donde niveles elevados de esta hormona también pueden estar asociados a una falta de respuesta en las células por un defecto en sus receptores. De hecho, es lo que sucede con la insulina en las personas con obesidad y diabetes.

Creemos que este fallo en las funciones del succinato está contribuyendo a favorecer la inflamación crónica que presentan las personas con obesidad y diabetes. El motivo de que las células de estos pacientes presenten menos receptores del succinato se desconoce, lo que sí sabemos es que los niveles elevados de succinato provienen en parte de una

alteración de la microbiota intestinal. Tenemos datos que demuestran que las bacterias intestinales de las personas obesas y con diabetes producen más succinato y que este pasa a la circulación.

Por tanto, su grupo de investigación asegura que el succinato regula mal la inflamación en diabetes y obesidad.

El succinato no regula bien, por la mencionada falta de receptores en las células. Para nuestro grupo de investigación, el succinato tiene un gran valor como biomarcador predictivo, y creemos que podría utilizarse en la práctica clínica para detectar la enfermedad en una etapa temprana, en la fase de prediabetes. Si detectas la diabetes tipo 2 en la fase más temprana de todas, puedes realizar antes un tratamiento e, incluso, prevenir el desarrollo de la enfermedad.

¿Podría ser entonces el succinato un predictor de diabetes antes de que la glucosa aumente?

Efectivamente. Es algo sobre lo que estamos trabajando y confirmaremos en los próximos meses. Todos los resultados de nuestra investigación van en el mismo camino: los niveles circulantes de succinato elevados son indicativos de disfunción metabólica. Esto nos puede ayudar a identificar a aquellas personas en estadios tempranos no solo de diabetes, sino de otras enfermedades metabólicas relacionadas, como la enfermedad cardiovascular. De hecho, un estudio reciente de nuestro grupo, en colaboración con la Universidad de Granada, ha demostrado que medir los niveles circulantes de succinato podría servir para identificar de manera temprana a individuos con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular. En este estudio, que se realizó en población joven, de entre 18-25 años, hemos observado que los niveles de succinato se asocian con diversos marcadores de riesgo cardiometabólico, como la cantidad de grasa visceral, niveles de triglicéridos y presión arterial. Seguimos trabajando con el objetivo de trasladar nuestros resultados a la práctica clínica. Confiamos en el succinato como una molécula fácilmente analizable en sangre, que nos podría ayudar a identificar el inicio de enfermedad cardiovascular en la población joven.

Háblenos de cómo el succinato nos puede ayudar a hacer unas cirugías bariátricas más eficientes cuando las personas obesas quieren reducir su estómago.

Si conocemos los niveles de succinato circulantes previos, podemos elegir la cirugía bariátrica que más conviene al paciente. Nuestros estudios han demostrado que el succinato también tiene un elevado poder predictivo en el contexto del tratamiento quirúrgico de personas con obesidad severa y diabetes. Medir los niveles circulantes en sangre antes de la operación no solo nos permitiría identificar qué pacientes van a conseguir la remisión de la diabetes con la intervención, sino que también pueden ser utilizados como un elemento objetivo para seleccionar el tipo de cirugía más apropiada. Hay pacientes obesos con diabetes tipo 2 que no tienen los niveles de succinato tan incrementados, supuesto en el que pueden beneficiarse de cirugías bariátricas menos agresivas, que a su vez presentan menos complicaciones. Si vas a lograr el mismo nivel de remisión de la diabetes, ¿por qué optar por una intervención quirúrgica más compleja cuando ya te va bien una cirugía más sencilla?



Monitorización Continua de Glucosa en Tiempo Real

EL VALOR DE CADA MINUTO

en el manejo de la diabetes



FIABILIDAD

- 1 calibración diaria
- Sustitución total del autocontrol de la glucemia capilar en la decisión terapéutica

CONFORT

- 1 resultado nuevo cada minuto
- 14 días de utilización del sensor
- Inserción del sensor sin aguja
- Alarmas predictivas, TiR, gráficas AGP...
- Para Android e iOS, con datos en la nube

RESPECTUOSO CON EL MEDIO AMBIENTE

- Componentes reutilizables hasta 5 años

Para personas con diabetes desde los 6 años de edad
También para diabetes gestacional

Cumple con la Normativa de Producto Sanitario

Así dejamos de ir a ciegas, porque a excepción de algunos casos donde las características del paciente determina claramente la cirugía que deber realizarse, lo habitual es que el cirujano sea quien elija el tipo de cirugía. Basándonos en estos datos, estamos haciendo un ensayo clínico para demostrar la eficacia del método.

¿Se comercializa algún método basado en el succinato que ayude a los médicos involucrados a elegir la cirugía bariátrica idónea para cada paciente obeso con diabetes tipo 2?

Tenemos la patente de un biomarcador predictivo de remisión de la diabetes tipo 2 y de selección de la cirugía bariátrica adecuada. Ahora bien, lo cierto es que el mundo de la investigación en diabetes es muy competitivo y complejo, y no resulta sencillo encontrar inversores que apuesten por biomarcadores. Algo similar sucede con otra patente que tenemos y que consiste en el uso de probióticos para que la microbiota intestinal de las personas con diabetes produzca menos succinato. Recordemos que estos pacientes tienen niveles de succinato altos, y pocos receptores en las células. Seguimos buscando inversores que crean en la idea y nos permitan dar un salto cualitativo en su desarrollo para llevarla a la clínica.

Resulta curioso que, a pesar de tratarse de patologías muy prevalentes y que van en aumento, los inversores son reacios a apostar por nuevas moléculas en áreas muy competitivas y de tratamientos complejos, fugándose las inversiones a patologías menos prevalentes pero cuyo mercado terapéutico no es tan competitivo.

Así que, ¿probióticos para tratar la diabetes y la obesidad?

Sí. Hemos identificado bacterias susceptibles de convertirse en probióticos que son capaces de consumir el succinato intestinal y disminuir en consecuencia los niveles circulantes. Hemos realizado un estudio preclínico con ratones obesos, a los que hemos tratado con estas bacterias. Al reducir los niveles circulantes de succinato, mejora la inflamación y la sensibilidad a la insulina. Con estos probióticos conseguimos mejorar los niveles de glucosa. Queremos dar

el salto a humanos pero, otra vez, necesitamos inversores.

Este año han publicado un artículo de revisión en la revista 'Trends in Endocrinology & Metabolism', que ofrece una nueva perspectiva del succinato desde el punto de vista metabólico.

Sí. No debemos olvidar que puede actuar como una hormona. El succinato está alto en enfermedades inflamatorias, en las que, de hecho, favorece la inflamación. Sin embargo, sabemos que los niveles de succinato también suben, aunque de forma transitoria, tras la ingesta y por el ejercicio físico. Hay células con receptores de succinato en el músculo, la grasa, el hígado y los riñones. No es descabellado pensar que, además de un marcador de inflamación o disfunción metabólica, pueda tener funciones fisiológicas en los tejidos. En los próximos años esperamos aportar nueva información que nos permita entender el papel del succinato y su receptor en nuestro organismo. También queremos saber qué sucede realmente con este sistema cuando hay una enfermedad. El succinato y su receptor tienen un gran potencial terapéutico. El succinato como biomarcador, y su receptor como diana farmacológica, ya que se pueden diseñar moléculas parecidas al succinato que puedan actuar como fármacos sobre el receptor. Si debemos activarlo o inhibirlo, será algo que sabremos en un futuro, cuando entendamos realmente cómo funciona este metabolito. ●