

"Los cannabinoides pueden mejorar la inflamación asociada a la diabetes tipo 1"

ENTREVISTA A **JAVIER BERMÚDEZ**, CORRESPONSABLE DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN, DIABETES Y OBESIDAD DEL INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE MÁLAGA (IBIMA), DEL HOSPITAL REGIONAL DE MÁLAGA Y MIEMBRO DE CIBERDEM



El grupo de investigación malagueño ha descubierto las propiedades anti-inflamatorias de los cannabinoides en la diabetes tipo 1.

Por **MANEL TORREJÓN**

A finales de 2021, investigadores de Málaga publicaron un relevante estudio en *Biomedicine and Pharmacotherapy* sobre el positivo papel que pueden jugar unas moléculas, los cannabinoides, en la diabetes tipo 1. Estas moléculas atenúan la inflamación asociada a este tipo de diabetes. Hemos entrevistado a Javier Bermúdez, corresponsable del grupo de investigación Endocrinología y nutrición, diabetes y obesidad del Hospital Regional de Málaga y de IBIMA.

Su grupo de investigación se ha especializado en el estudio de los endocannabinoides, unos compuestos orgánicos que pueden ayudar a entender mejor la diabetes. ¿Qué son los endocannabinoides?

Los endocannabinoides son unas moléculas que fabrica el organismo para su funcionamiento normal. ¿Por qué este curioso nombre? Pues bien, el nombre viene de que los receptores que tiene el organismo para estas moléculas, denominados receptores de cannabinoides, son los mismos receptores que median los efectos del tetrahidrocannabinol (THC), el principio activo con efectos psicotrópicos de la planta del cannabis.

¿Desde cuándo se conocen los receptores de cannabinoides?

Estos receptores se identificaron por primera vez a finales de los años 80. Se trata de unos receptores que están presentes en muchos seres vivos, en todos los animales vertebrados.

Los cannabinoides que tenemos en nuestro organismo toman el nombre claramente del cannabis. ¿Cuándo se identificó el principio activo de la planta que causa efectos en la persona a través de los receptores de cannabinoides?

El nombre lo toman de la planta, pero los cannabinoides que produce nuestro cuerpo (endocannabinoides) son moléculas muy diferentes de las que produce la planta. Lo único que tienen en común es la capacidad de unirse a estos receptores. La molécula de THC se aisló de la planta de cannabis a mediados de los 60 por un grupo de investigación israelí.

¿Depende del nivel de receptores en el organismo que una persona experimente un efecto mayor o menor si consume cannabis?

Sí, sobre todo de los receptores tipo 1 que hay en el cerebro.

Sigamos con los receptores de cannabinoides...

Sí, claro. Lo primero que hay que decir es que hay dos tipos principales de receptores de cannabinoides. Los de tipo 1 se expresan más en el cerebro, y tienen más peso en la dimensión psicotrópica de los efectos del cannabis. Y los receptores cannabinoides de tipo 2 están más presentes en las células del sistema inmune. Ahora bien, esto no quiere decir que no haya receptores de cannabinoides de tipo 1 en tejidos periféricos, como los islotes pancreáticos por ejemplo, o de tipo 2 en el cerebro. Además, hay otros tipos de receptores con sensibilidad a cannabinoides, como GPR55, GPR119, GPR18... Es un sistema complejo, que aún no se conoce bien.

¿Por qué son importantes los receptores de cannabinoides?

Gracias a estos receptores, las células se pueden comunicar mejor entre ellas. Por ejemplo, los receptores de cannabinoides del cerebro participan en la transmisión sináptica de las neuronas, que es el medio que usan estas células para comunicarse. De hecho, comencé a investigar los receptores de cannabinoides -al margen de la diabetes- por su influencia en la adicción a drogas de abuso como el alcohol y la cocaína.

Por tanto, usted empezó a investigar bien lejos de la diabetes.

Sí, soy doctor en Biología, y empecé investigando el cerebro, en concreto, el órgano subcomisural, una glándula poco conocida que da al interior de las cavidades cerebrales, por donde circula el líquido cefalorraquídeo.

¿Y cómo acaba en el ámbito de la diabetes un investigador del cerebro?

Durante la realización de la tesis doctoral, había conocido en la Universidad Miguel Hernández de Elche al investigador en diabetes Ángel Nadal [entrevistado en *DiabetesFEDE*, números 3 y 53], con ocasión de unas mediciones sobre el órgano subcomisural que fui a realizar a su laboratorio. Mantuve el contacto con Ángel, así que durante mi postdoctorado en el Hospital de Málaga, en el grupo dirigido por Fernando Rodríguez, que trabaja en receptores de cannabinoides y su impacto en las adicciones, surgió la pregunta de si estos receptores están también presentes en los islotes pancreáticos. En 2005 probamos estos compuestos -los cannabinoides- en los islotes, y fuimos pioneros en demostrar que estos receptores están expresados en los islotes de los ratones.

Ahí ya se establece la relación entre su campo de trabajo original y la diabetes, ¿no es así?

Correcto. Enseguida nos fuimos haciendo más preguntas. ¿De qué manera participan estos receptores en el funcionamiento de las células beta productoras de insulina? En 2006 vimos que los receptores influyen en la secreción de insulina y en los procesos que controlan los niveles de glucosa en sangre, todo ello en modelos de ratón. A partir de ahí, empezamos a preguntarnos si estos receptores están y juegan algún papel en el ser humano, y por ello podrían participar también en la diabetes.

¿Qué averiguaron?

En 2008 publicamos que estos receptores están también en los islotes pancreáticos del ser humano y que participan en la secreción de insulina, glucagón y somatostatina, modulando la liberación de estas hormonas.

¿Cómo se explican la relación entre estos receptores y la diabetes?

Durante esos años otros grupos de investigación demostraron que la obesidad y la diabetes tipo 2 llevan a una hiperactivación del sistema endocannabinoide del organismo: receptores, enzimas y cannabinoides. El resultado es una mayor producción de cannabinoides endógenos, lo que a su vez causa una mayor activación de los receptores de cannabinoides y una hiperinsulinemia que, paradójicamente, y debido a la inducción de resistencia a insulina, provoca niveles más altos de glucosa en sangre. Se trata de una alteración que forma parte de la fisiopatología de la diabetes. De hecho, incluso se lanzó al mercado un fármaco bloqueante de los

LA OBESIDAD Y LA DIABETES DE TIPO 1 Y TIPO 2 PROVOCAN CAMBIOS EN EL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE DEL ORGANISMO, COMPUESTO POR RECEPTORES, ENZIMAS Y ENDOCANNABINOIDES. EL RESULTADO ES UNA PEOR GESTIÓN DE LA GLUCOSA



De izquierda a derecha, Javier Bermúdez, Isabel González y Yanina Romero.

DURANTE ESTOS ÚLTIMOS AÑOS TAMBIÉN HAN HECHO INVESTIGACIONES PRECLÍNICAS CON ALGUNOS POLIFENOLES DEL ACEITE DE OLIVA Y UN ENSAYO CLÍNICO EN EL HOSPITAL REGIONAL DE MÁLAGA EN PACIENTES CON OBESIDAD Y PREDIABETES

receptores cannabinoides, denominado Rimonabant, para tratar la obesidad y la diabetes tipo 2. Se acabó retirando, porque el fármaco llegaba también al cerebro, donde el bloqueo de los receptores se podía traducir en ansiedad y depresión.

A pesar de esa mala experiencia, ¿pueden los fármacos basados en cannabinoides ser positivos?

Sí, pueden ser positivos. Lo que hacía falta era diseñar y sintetizar fármacos que no pudiesen atravesar la barrera hematoencefálica y llegar al cerebro. A día de hoy ya hay moléculas que solo tienen impacto en los tejidos de la periferia, como los islotes pancreáticos, y no en el cerebro.

¿Se comercializan estas moléculas que bloquean con éxito el receptor de cannabinoides fuera del cerebro?

Todavía no están en el mercado. La mala experiencia con Rimonabant ha frenado mucho el desarrollo de esta nueva generación de fármacos, que ahora están empezando a ser probados en ensayos clínicos. En nuestro grupo hemos trabajado con algunas de estas moléculas, y hemos visto que no solo regulan la secreción de insulina, disminuyendo la hiperinsulinemia, sino que incluso protegen al islote del daño que ocasionan los niveles altos de glucosa en sangre.

Parte de la investigación de su grupo se centra ahora en la diabetes tipo 1.

Dado que vimos que los cannabinoides protegían también al islote, nos hicimos la pregunta de si podían ser relevantes también en la diabetes tipo 1, donde hay un ataque autoinmune hacia las células beta productoras de insulina, una línea de investigación que en nuestro grupo es dirigida actualmente por Isabel González. Esta investigadora llevaba varios años en Estados Unidos trabajando también en el sistema endocannabinoide, y pudimos hacerla regresar a España con un contrato Marie Curie de la Unión Europea que contemplaba una propuesta de investigación sobre diabetes tipo 1 y cannabinoides. Se trata de un terreno de investigación nada explorado, y el trabajo en esta línea ha dado frutos positivos, con la publicación de un artículo a finales de 2021 en *Biomedicine and Pharmacotherapy*. Nuestro grupo ha sido el primero en estudiar a fondo el papel de los cannabinoides en la diabetes tipo 1.

¿Cuál es la principal conclusión del artículo publicado en 'Biomedicine and Pharmacotherapy'?

Los cannabinoides tienen capacidad para mejorar la inflamación asociada a la diabetes tipo 1. En esta diabetes, la inflamación es más agresiva, por la autoinmunidad. Tus propias células inmunes reconocen como extrañas a tus células beta productoras de insulina, y las eliminan. Hemos visto en ratones que al menos un cannabinoide, el denominado *abnormal cannabidiol*, retrasa la aparición de diabetes autoinmune reduciendo la inflamación y el daño que sufren los islotes pancreáticos.

Estas moléculas, ¿tienen el mismo beneficio potencial en diabetes tipo 1 y tipo 2?

La relevancia es similar. Los cannabinoides tienen propiedades antiinflamatorias, lo que explica en parte el efecto positivo que ejercen sobre la diabetes. En la diabetes tipo 2, la inflamación es de bajo grado y crónica, y está más distribuida por todo el organismo. En la diabetes tipo 1, la inflamación está más focalizada en el páncreas por el ataque autoinmune. En cualquiera de los dos casos, atenuar el estado inflamatorio resulta beneficioso para el organismo.

No queremos olvidarnos de una línea de investigación de su grupo en la que analizan los beneficios de los polifenoles del aceite de oliva.

Es una línea de investigación relativamente reciente en nuestro grupo. Aunque no parezca obvio, los cannabinoides y los polifenoles del aceite de oliva guardan ciertas similitudes, incluida la capacidad antiinflamatoria y anti-oxidante que tienen. El aceite de oliva virgen tiene propiedades muy saludables, y parte de estas propiedades se asientan en los polifenoles y su efecto antiinflamatorio y anti-oxidante. Durante estos últimos años hemos realizado en nuestro laboratorio investigaciones preclínicas con algunos polifenoles y un ensayo clínico en el Hospital Regional de Málaga en pacientes con obesidad y prediabetes, que se publicará este año. El ensayo clínico consistió en incluir aceite de oliva virgen enriquecido en determinados polifenoles en la dieta de los participantes en el estudio. Hemos analizado la evolución del peso, de la glucemia y los marcadores de inflamación y estrés oxidativo. Los resultados son muy interesantes y pueden reforzar la importancia de incluir el aceite de oliva virgen en la dieta de este tipo de pacientes. ●



Pequeño sensor. Gran vida.

El sistema de MCG (Monitorización continua de glucosa) Eversense® XL es el primer y único sistema de MCG de larga duración con un sensor que dura hasta 180 días. **Ahora usted está al mando y no su diabetes.**

MÁS libertad: Sensor insertado por un profesional que se lleva debajo de la piel y que le libera de tener que realizar autoinyecciones una o dos veces por semana.

MÁS flexibilidad: Transmisor inteligente extraíble que se vuelve a adherir y que le proporciona la flexibilidad que desea sin desperdiciar un sensor.

MÁS comodidad: Información instantánea en su dispositivo móvil. Solo tiene que comprobar la información en su teléfono móvil o Apple Watch con la aplicación Eversense*.



Obtenga más información en diabetes.ascensia.es o llámenos al 900 100 117 (gratuito)

*Cumple con la normativa sobre productos sanitarios. CPSP21057CAT
*Para ver una lista de los dispositivos móviles compatibles con la aplicación de MCG Eversense XL, visite <https://global.eversensedabetes.com/compatibility>
El sistema de Monitorización Continua de Glucosa (MCG) Eversense® XL está indicado para la medición continua de los niveles de glucosa hasta 180 días en mayores de 18 años con diabetes. Está destinado a complementar, no sustituir, la monitorización de la glucosa en sangre mediante análisis capilar. La inserción y extracción del sensor las realiza un profesional sanitario. El sistema de MCG Eversense XL es un dispositivo de venta con receta. Los pacientes deben hablar con su profesional sanitario para obtener más información. Para obtener información importante sobre seguridad, vaya a global.eversensedabetes.com/safety-info.
Eversense, Eversense Continuous Glucose Monitoring, Eversense CGM, Eversense Sensor, Eversense Smart Transmitter, Eversense App y el logotipo de Eversense son marcas comerciales de Senseonics, Incorporated. Ascensia, el logotipo de Ascensia Diabetes Care y Contour son marcas comerciales o marcas registradas de Ascensia Diabetes Care Holdings AG.
Apple Watch® es un producto de Apple, Inc. y se puede comprar por separado en un vendedor autorizado de Apple. En el sistema de MCG Eversense no se incluye el Apple Watch.
© 2020 Senseonics, Incorporated. Todos los derechos reservados.
© 2020 Ascensia Diabetes Care Holdings AG. Todos los derechos reservados.