

## "Ya podemos generar células productoras de insulina a partir de células troncales pluripotentes de tejidos adultos"

**Franz Martín** es catedrático de Nutrición de la Universidad Pablo de Olavide y responsable del grupo de CIBERDEM adscrito al Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER). Además, es coordinador del segundo programa de investigación de CIBERDEM, que estudia los mecanismos celulares y moleculares por los que se dañan las células beta, e investiga los sistemas para proteger a los islotes pancreáticos. Este programa también se centra en desarrollar estrategias terapéuticas en medicina regenerativa, terapia celular y terapia génica.

Por **MANEL TORREJÓN**

### Se acerca el 20 aniversario de CABIMER. ¿Qué balance hace de su actividad de investigación?

CABIMER se ha consolidado como un referente de la investigación biomédica, a nivel nacional e internacional. En la actualidad cuenta con 28 grupos de investigación integrados en tres departamentos. Su investigación se mueve en el plano básico y traslacional de enfermedades como el cáncer, enfermedades neurodegenerativas y enfermedades metabólicas. Es un centro en constante progresión, al que se están incorporando investigadores emergentes de calidad.

**Terapia celular y medicina regenerativa eran hace 20 años unos términos poco conocidos. ¿Qué ha cambiado en este tiempo?**

En el caso de la diabetes, para la terapia celular se ha pasado de los primeros estudios en animales de experimentación, donde se mostraba que se podían obtener células productoras de insulina a partir de células troncales embrionarias, al desarrollo de robustos protocolos que permiten obtener células productoras de insulina humanas a partir de células troncales de pluripotencia inducida, obtenidas de tejidos adultos de pacientes. Estas células ya se están usando en ensayos clínicos para tratar a pacientes con diabetes tipo 1. En el caso de la medicina regenerativa, se ha avanzado mucho en el conocimiento de los mecanismos responsables de la replicación de las células beta existentes, la diferenciación de nuevas células beta a partir de precursores y la for-

mación de nuevas células beta a partir de otras células endocrinas.

### El objetivo es generar nuevas células productoras de insulina...

La investigación llevada a cabo en CABIMER ha permitido generar nuevos protocolos de diferenciación hacia células productoras de insulina, a partir de células troncales embrionarias y de pluripotencia inducida humanas. Este conocimiento se usa actualmente en los protocolos que se emplean para generar células productoras de insulina que se están empezando a trasplantar a los pacientes con diabetes tipo 1, dentro del contexto de ensayos clínicos. También ha contribuido al conocimiento de la biología del desarrollo de los islotes pancreáticos. Finalmente, está identificando cómo nuestro sistema inmune y los procesos de regeneración y recuperación del daño celular, tienen caminos cruzados.

### ¿Podemos decir que su grupo de CABIMER va a la raíz del problema en la diabetes o, como mínimo, intentan prevenir o evitar el problema (el daño a las células beta) que desencadena la patología?

En la actualidad, dentro del grupo estamos abordando diferentes líneas de investigación:

- El **Dr. Benoit Gauthier** está estudiando los mecanismos moleculares que regulan la replicación de las células beta, su funcionalidad y la manera de aumentar su supervivencia frente al daño. Además, están descifrando los mecanismos que relacionan la inmunidad de las células beta con los procesos de regeneración.
- El grupo del **Dr. Alejandro Martín-Montalvo** investiga los efectos del envejecimiento sobre la resistencia a la insulina y la funcionalidad de las células beta.
- El grupo de la **Dra. Anabel Rojas** está trabajando en entender los mecanismos moleculares implicados en la proliferación y diferenciación de las células progenitoras pancreáticas. Particularmente se está centrando en los factores GATA4 y GATA6.
- Nosotros estamos centrados en entender cómo la forma de alimentarnos influye sobre el daño o la protección de las células beta, así como los mecanismos de sensibilidad a la insulina.

**Su grupo está trabajando en fármacos para mejorar y potenciar los mecanismos de defensa de los islotes pancreáticos. ¿En qué fase están de esta investigación?**

El Dr. Martín-Montalvo ha visto que las hormonas tiroideas mejoran la tolerancia a la glucosa. En este sentido, están desarrollando hormonas tiroideas sintéticas que se puedan dirigir mejor hacia las células beta para protegerlas. El Dr. Gauthier está trabajando con la molécula BLO01, que es un agonista de los receptores LRH-1, que es capaz de proteger a los islotes pancreáticos humanos frente a la muerte inducida por estrés.

### ¿Qué novedades hay en el trasplante de islotes?

En la actualidad, las novedades se centran en la búsqueda de sitios alternativos al hígado para trasplantar los islotes. Los estudios indican que, probablemente, el hígado tenga un microambiente que no es muy favorable para la supervivencia de los islotes trasplantados. Los nuevos lugares que se están probando en modelos animales son la cámara anterior del ojo, el bazo y el tejido adiposo peritoneal. Estos lugares están mejor protegidos frente al ataque inmune, permiten una buena vascularización de los islotes trasplantados y no presentan una complicación técnica excesiva a la hora de hacer el trasplante. Además, están apareciendo nuevos fármacos inmunosupresores, más eficaces y menos tóxicos, que ayudan a evitar el rechazo de los islotes trasplantados. Finalmente, se están desarrollando nuevos biomateriales que permitirán encapsular a los islotes que se vayan a trasplantar, de manera que mejoren su supervivencia y no necesiten inmunosupresión.

### ¿Llegará el día en que seremos capaces de 'blindar' los islotes?

A nivel de investigación en un laboratorio, en el caso de la diabetes tipo 1 los objetivos serían dos: aumentar la masa de células beta y disminuir la fuerza del ataque autoinmune, probablemente mejorando la intolerancia. Para la diabetes tipo 2 serían un mayor conocimiento de la genética de la diabetes tipo 2; entender mejor los diferentes tipos de diabetes tipo 2, para una correcta estratificación de los pacientes, e identificar las diferentes respuestas de los pacientes a los tratamientos farmacológicos. Estos tres aspectos ayudarían a un tratamiento más personalizado y eficaz de los pacientes.

### ¿Qué cosas han aprendido estos últimos años sobre la generación de las células beta?

La generación de nuevas células beta se puede llevar a cabo en un laboratorio (*in vitro*) o dentro del propio páncreas (*in vivo*).



Doctor Benoit Gauthier



Doctor Alejandro Martín-Montalvo



Doctora Anabel Rojas González

**LA INVESTIGACIÓN LLEVADA A CABO EN CABIMER HA PERMITIDO GENERAR NUEVOS PROTOCOLOS DE DIFERENCIACIÓN HACIA CÉLULAS PRODUCTORAS DE INSULINA, A PARTIR DE CÉLULAS TRONCALES EMBRIONARIAS Y DE PLURIPOTENCIA INDUCIDA HUMANAS**

Lo primero se refiere a los numerosos avances que han permitido crear células productoras de insulina a partir de diversas fuentes de células troncales. En los últimos años, la investigación se ha centrado en el empleo de células troncales adultas de pluripotencia inducida, que se pueden obtener de los propios tejidos de los pacientes. Estas células se han diferenciado con éxito hacia células productoras de insulina, se han encapsulado en dispositivos que permiten su supervivencia y evitan el ataque del sistema inmune, y se están trasplantando con éxito en los primeros ensayos clínicos que se están haciendo en pacientes. En el segundo caso, los avances se han producido en la regeneración endógena de las células beta, proceso también conocido como neogénesis. Las estrategias desarrolladas han sido: la estimulación de la replicación de las células beta ya existentes; la identificación de posibles células troncales existentes en los islotes pancreáticos y la reprogramación de otras células pancreáticas para que se conviertan en células beta. No obstante, aunque estas estrategias han tenido cierto éxito en los modelos animales (ratones), al trasladarlas a humanos han fracasado.

#### ¿Qué avances ha habido en la regeneración vascular para el pie diabético?

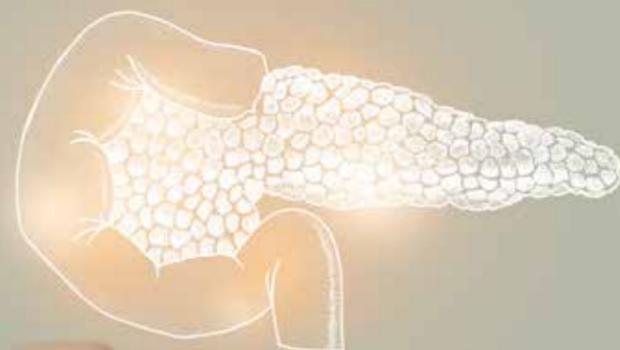
Desde hace unos cinco años se está progresando mucho en el empleo de la terapia celular basada en células troncales mesenquimales. Estas células, tras su trasplante, tienen la capacidad de emigrar al sitio dañado y liberar

diversos tipos de moléculas señalizadoras que modulan la respuesta inmune, reducen la inflamación, incrementan la vascularización, estimulan la proliferación celular y la reorganización de los tejidos y, en última instancia, reparan los tejidos dañados. Concretamente, uno de los avances más recientes consiste en el uso de células troncales mesenquimales obtenidas del cordón umbilical. Estas células, además de proteger al endotelio vascular, también contribuyen a regular la glucemia.

#### ¿Qué sabemos más sobre el impacto de una alimentación incorrecta en las células beta?

La investigación que se está llevando a cabo ha permitido identificar los mecanismos por los cuales los nutrientes, alimentos y dietas afectan a las células beta y regulan la sensibilidad a la insulina. Se ha visto que actúan regulando la expresión de genes y la síntesis de proteínas involucradas en la función de las células beta y la sensibilidad a la insulina. También son capaces de regular los procesos de inflamación y estrés oxidativo de los tejidos metabólicos. Estudios más recientes de nuestro grupo están encontrando que la forma de alimentarse de nuestras madres, durante el embarazo y la lactancia, puede afectar al riesgo de padecer diabetes tipo 2 de los hijos cuando estos son adultos. Esto probablemente lo hagan modificando la expresión de genes mediante cambios en el ADN o en las proteínas que regulan la expresión de los genes. Es lo que se conoce como modificaciones epigenéticas. ●

**"ESTUDIOS DE NUESTRO GRUPO ESTÁN ENCONTRANDO QUE LA FORMA DE ALIMENTARSE DE NUESTRAS MADRES, DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA, PUEDE AFECTAR AL RIESGO DE PADECER DIABETES TIPO 2 DE LOS HIJOS CUANDO ESTOS SON ADULTOS"**

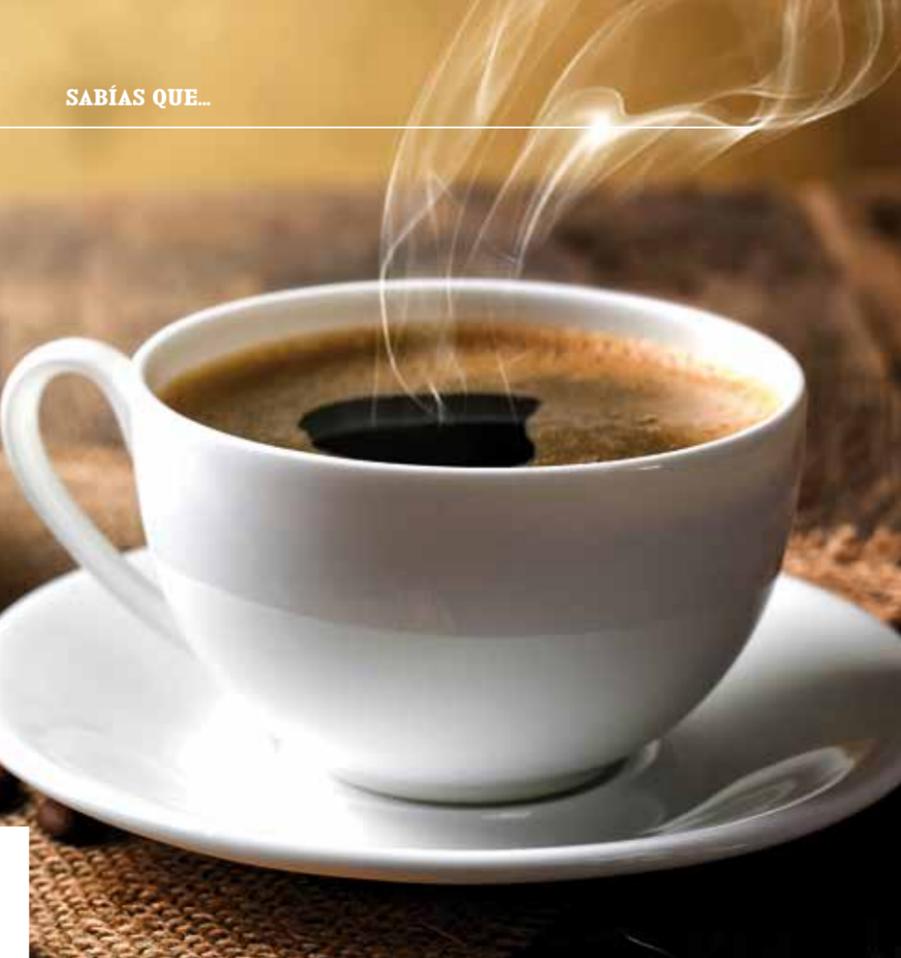


## El consumo de café podría proteger a las personas con diabetes de sufrir pérdida de visión y ceguera

**E**l consumo de café tiene un efecto protector contra el desarrollo de la retinopatía diabética, la afección del ojo que puede causar pérdida de visión y ceguera, en personas con diabetes tipos 2, que supone el 80% de los casos de diabetes, según una investigación publicada en la revista *Nutrients*. La investigación se hizo con un estudio comparativo con personas que sufrían retinopatía diabética y otras que no, mediante la respuesta de un cuestionario de alimentación. También se utilizó un modelo experimental de ratón, al cual se le administró cafeína a la retina de forma tópica.

“Un consumo moderado y elevado de cafeína se asoció con una **reducción del 65% del riesgo de sufrir retinopatía diabética** en personas con diabetes tipos 2 sin otras complicaciones diabéticas tardías. Aunque estos resultados no se confirmaron en el estudio realizado in vivo con ratones”, ha dicho la investigadora del IRBLleida, profesora de la Universitat de Lleida (UdL) y del CIBERDEM, Minerva Granado. “Este hallazgo permite seguir avanzando en la investigación en el ámbito de la repercusión de la oftalmología en las personas con diabetes”.

Precisamente, la retinopatía diabética, una complicación oftalmológica de la diabetes, es la principal causa de pérdida de visión y ceguera en sujetos diabéticos. Se prevé que su incidencia aumente a causa de la creciente incidencia de diabetes, obesidad y envejecimiento de la población.



#### Investigación con cerca de 300 participantes

La investigación estudió **144 personas con retinopatía diabética y 147 personas que no sufrían esta afección evaluando la retinopatía diabética por un oftalmólogo** experimentado. El personal investigador administró un cuestionario validado de frecuencia de consumo de alimentos a las personas participantes en el proyecto. En el modelo experimental, se incluyeron un total de 20 ratones, a quienes se administró de forma aleatoria una gota de cafeína directamente sobre la superficie corneal dos veces en el día, durante dos semanas en cada ojo. El modelo experimental no corroboró los hallazgos en humanos.

“Se necesitan más estudios para establecer los beneficios y mecanismos de las bebidas con cafeína en el desarrollo de la retinopatía diabética. Es importante tener en cuenta que en el café y otras bebidas que contienen cafeína, hay otros compuestos que pueden tener un papel fundamental en la prevención de estas patologías y, por tanto, se tienen que estudiar”, ha explicado Minerva Granado, investigadora del proyecto.

La investigación ha contado con la participación de personal investigador del Centro Avantmedic de Lleida, la Universitat de Lleida (UdL), el Institut de Recerca Biomèdica de Lleida (IRBLleida), el CIBERDEM, el Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), el Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), la Washington University School of Medicine, el Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida, el Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), el CIBERESP, la Universidad Miguel Hernández de Alicante, el Instituto Alicantino de Investigación Sanitaria y Biomédica (Fundación ISABIAL-FISABIO), el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau & Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau (IIB Sant Pau) y la Universitat de Vic. ●