

Reeducar al sistema inmune

P.M.Escanciano

Conseguir que el páncreas y el sistema inmune vuelvan a dialogar puede ser la clave para curar la diabetes de tipo 1



El equipo del Cabimer responsable de la investigación: en el sofá, de izquierda a derecha: Benoit Gauthier (jefe de laboratorio), Nadia Cobo-Vuilleumier (autora principal de la investigación) y Bernat Soria (director del departamento). Detrás, de izquierda a derecha: Esther de la Fuente Martín, José Manuel Mellado-Gil (Foto: El País)

"Aún no tenemos la cura a la diabetes tipo 1", aclaran nada más empezar la entrevista, haciendo gala de la honestidad y la prudencia que todo investigador debe tener. "Solo hemos abierto un nuevo enfoque", remarcan. Sin embargo, los autores del estudio publicado en *Nature Communications*, del Centro Andaluz de Biología Molecular (Cabimer, en Sevilla, centro fundado por el exministro de Sanidad y experto mundial en células madre, Bernat Soria, que dirige el departamento de regeneración y terapia celular) están sobre la pista de un tratamiento que no solo podría en un futuro curar la diabetes tipo 1, sino que abre un nuevo enfoque para el tratamiento de muchas enfermedades hoy incurables: reeducar al sistema inmune.

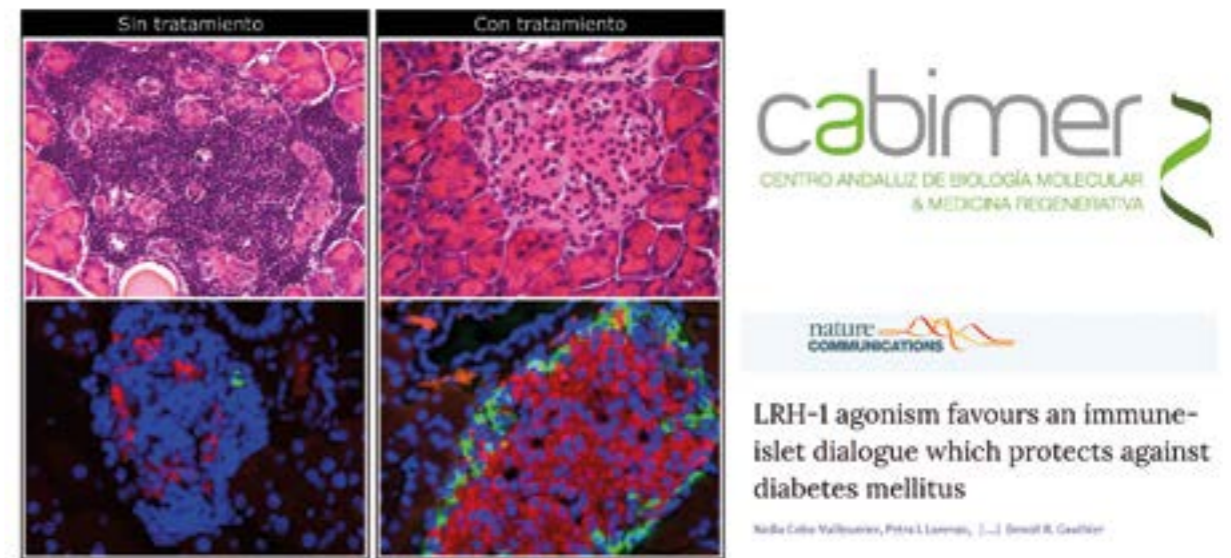
El Cabimer sevillano, en colaboración con varios grupos españoles y otros países europeos, ha desarrollado una molécula -la BL001- que abre una nueva perspectiva en el tratamiento de la diabetes tipo 1. Se trata del tipo de diabetes minoritaria (un 5-10% de los casos), una enfermedad autoinmune en la que los linfocitos atacan a las células beta del páncreas, encargadas de almacenar y secretar insulina.

La BL001, probada con éxito en ratones y en cultivos de células humanas, realiza dos prodigios: frena el ataque autoinmune y regenera la población de células beta-pancreáticas destruidas, logrando nuevas células beta a partir de la transdiferenciación de sus parientes, las células alfa del islote de Langerhans.

El enfoque que utilizan, la cla-

ve de su perspectiva, es realmente novedoso y revolucionario. No tratan de bloquear al sistema inmune, sino de "reeducarlo", de enseñarle a ser de nuevo tolerante hacia las células beta-pancreáticas, e incluso de hacer que coopere y ayude en la reconstrucción de la población de células productoras de insulina.

Su estudio no solo abre las puertas a la comprensión de cómo los distintos sistemas y tejidos de un organismo vivo están profundamente interrelacionados entre sí, de forma compleja y dialéctica, sino que ofrece un punto de vista muy novedoso para la medicina: ¿y si pudiéramos reeducar al sistema inmune cuando este se ha vuelto errónea y patológicamente agresivo contra las propias células del cuerpo?



Imágenes del páncreas de un animal enfermo. Arriba: La BL001 reduce la infiltración de células del sistema inmune en el páncreas. Abajo: La BL001 consigue el aumento de la producción de insulina

Hablamos con la primera autora del estudio, **Nadia Cobo-Vuilleumier**, y con el investigador principal de Cabimer y líder del proyecto, el canadiense **Benoit Gauthier**

Su investigación abre las puertas a curar la diabetes tipo 1, que aunque sea el tipo minoritario (el 5% de los casos) afecta a 21 millones de personas en todo el mundo. ¿Qué plazo estiman ustedes para lograr que haya un tratamiento disponible para los pacientes?

Nadia Cobo-Vuilleumier: Lo primero de todo, es importante advertir que con nuestro hallazgo, no podemos decir que tengamos ya una cura para la diabetes tipo 1. Quiero remarcarlo porque por desgracia se ha ido comunicando que tenemos una cura ya, y no es así. Con nuestra investigación lo que hemos hecho es abrir las puertas a una nueva terapia farmacológica para la diabetes tipo 1, encaminada no a paliar la falta de insulina (debida a la carencia de células beta-pancreáticas) sino a tratar de atenuar la causa de la enfermedad, a la vez que regeneramos las células que son destruidas.

Respecto al plazo por el que preguntas, es importante señalar

que los estudios que hemos realizado son pre-clínicos. Antes de pasar a la siguiente fase, necesitamos desarrollar una segunda generación de compuestos, que repliquen nuestros resultados, y que puedan ser usados en ensayos clínicos. Pasar por todas estas fases requerirá tiempo. Queremos transmitir que no es algo conseguible a corto plazo. Sin embargo, estamos muy esperanzados. Hacen falta nuevas líneas de investigación, con nuevos puntos de partida, de manera que atacemos esta enfermedad desde diferentes perspectivas.

regenera la población de células beta, logrando nuevas a partir de la transdiferenciación de las células alfa del páncreas. Hasta ahora los fármacos cumplían una función o la otra. ¿Sospechaban ustedes al principio de la investigación que se pudiera lograr un fármaco "ambidiestro"?

Nadia C-V: No, y de hecho fue una gran sorpresa para nosotros. Nuestra hipótesis inicial estaba basada en experimentos que hicimos in vitro, donde nos dimos cuenta que BL001 incrementaba la supervivencia de los islotes pancreáticos.

Abrimos las puertas a una nueva terapia farmacológica para la diabetes

Ustedes han creado una molécula -la BL001- que obra dos milagros celulares. Por un lado frena el ataque autoinmune de los linfocitos contra las células beta-pancreáticas. Por el otro

Y esto luego lo confirmamos al pretratar a los animales antes de que se desarrollara la enfermedad. Lo que fue una total sorpresa es que al administrar BL001 durante la fase del ataque inmunitario, los ani-

males no solo recuperaban la masa de células beta (cuando debería ser destruida), sino que la infiltración de células inmunitarias se había revertido. Eso nos llevó a indagar y profundizar más en el efecto dual que BL001 tenía: tanto sobre las células del páncreas como sobre las células inmunitarias.

Fue una sorpresa. Pero como en muchas ocasiones en la ciencia, uno tiene que estar observando y trabajando, para encontrarse con efectos inesperados que te conducen a un descubrimiento (una serendipia).

Uno de los hitos de su investigación es precisamente lograr en el páncreas la transdiferenciación de células alfa (que producen glucagón) en células beta (que producen insulina). Este hecho es raro, ya que es "sacar" a las células de su ruta de diferenciación establecida. ¿Abre esto la puerta a multiplicar las ya inmensas posibilidades de la terapia celular en general?

Nadia C-V: Bueno, es que aunque sea raro (en el sentido de infrecuente), este es un proceso biológico normal. Lo que hemos observado es que BL001 facilita este proceso, poniendo en diálogo las células del sistema inmunitario y las células pancreáticas. Es similar a lo que ocurre durante la cicatrización de las heridas.

Esto es lo importante de nuestro hallazgo: que demuestra que es necesaria una comunicación entre el sistema inmunitario y las células pancreáticas para favorecer una regeneración de la población de las células beta. Una regeneración que ocurre en el organismo, pero lo que pasa es que (como pasa en la diabetes tipo 1) cuando el ataque inmunitario es muy fuerte, no da tiempo a que haya una regeneración.

Entonces, de alguna manera ¿están relacionados ambos procesos: el acallar o frenar al

sistema inmunitario... a que se pueda potenciar este proceso inusual pero natural (la transdiferenciación)?

Nadia C-V: Sí, ese es el concepto. Necesitamos el sistema inmunitario para regenerar las células beta del páncreas. Este es un punto muy importante de la investigación que no se ha resaltado en otras entrevistas. Y es totalmente clave: sin el sistema inmunitario, sin su concurso, no podemos regenerar.

Benoit Gauthier: Uno de los fallos de la terapia experimental que tenemos en diabetes ahora es que se focaliza o bien en regenerar las células beta, o bien suprimir el

No se trata de reprimir el sistema inmunitario, sino de reeducarlo

sistema inmune (hay dos componentes). De hecho, los estudios iniciales se basaban en suprimir el sistema inmune, todo el sistema inmune en su conjunto, no en hacerlo tolerante.

Tiene sentido; tienes un ataque inmune que está destruyendo células, y las células responden proliferando, pero lo importante es que hay un diálogo entre los dos. Pero suprimir el sistema inmune es de hecho perjudicial, y nosotros introducimos otro concepto: nosotros reeducamos al sistema inmune. Hay un término ahora en inmunología llamado "tolerización (hacer tolerante) a un antígeno". Reeducas al sistema inmune para volverlo tolerante a tu propio antígeno, y al mismo tiempo permites la regeneración de las células que antes atacaba.

Nadia C-V: Exacto, cuando se produce una inmunosupresión completa no permite que haya replicación de células beta-pancreáticas. Por eso este tipo de terapias no han funcionado en ensayos clínicos. No se trata de reprimir el sistema inmunitario, sino de

reeducarlo.

Benoit G: Necesitas un diálogo entre el sistema inmunitario y las células beta. Para que los linfocitos se hagan tolerantes.

Es una idea tremenda. Reeducar para conseguir un diálogo entre el sistema inmune y otras células...

Nadia C-V: Pues esto es lo que queríamos transmitir con lo que hemos encontrado, más allá de BL001, inclusive. Porque puede haber otros factores que tengan una función similar. Por eso, esto es una llamada para que se empiece a investigar desde otras perspectivas,

partiendo de este fundamento. Conseguir descubrir esta misma dualidad con otros factores. Necesitamos la conjunción del sistema inmune, su complicidad, para poder regenerar.

Si el enfoque es reeducar al sistema inmune para crear tolerancia inmunitaria permanente, ¿no abre esto las puertas a nuevas investigaciones contra multitud de enfermedades autoinmunes hoy incurables?

Nadia C-V: Muy buena pregunta. Estamos haciendo investigaciones preliminares, relativas a otras enfermedades autoinmunes. Obviamente estamos en estadios todavía muy iniciales, y por el momento no podemos comentar nada porque sería no solo prematuro, sino una falta de rigor científico. Pero sí creemos que este enfoque puede ser aplicado a otras enfermedades autoinmunes. Es nuestra hipótesis inicial.

No todo el mundo ha llegado a esta conclusión. Nosotros de hecho, hasta que no llegamos a las partes finales de la investigación,

no nos planteamos que tal vez esto pudiera aplicarse. Ojalá sea así.

En otro artículo, el señor Gauthier ha afirmado que aunque las farmacéuticas querrían una "pastilla de por vida", el objetivo de su equipo es la curación completa de la diabetes tipo 1. Esto se contrapone al reciente informe "The Genome Revolution" de la poderosa banca Goldman Sachs que afirma que el uso de las terapias génicas y celulares para lograr curaciones definitivas es "un mal negocio", frente a enfocar los tratamientos hacia lograr "ingresos recurrentes" (es decir, cronificar las enfermedades). ¿Hay un conflicto latente entre estas dos formas de enfocar la investigación biomédica?

Nadia C-V: Nosotros somos un equipo de investigación traslacional [que aplica la investigación científica biomédica a la posterior práctica clínica] que estamos en un estadio preclínico, y por el momento no hemos tenido presión alguna por parte de las farmacéuticas que pueda afectar a la línea que estamos desarrollando. Nuestro objetivo es entender cómo funciona esta enfermedad, para poder encontrar la mejor terapia posible para las personas afectadas, y eso no va a cambiar. Si se diera el caso de esas presiones, ya veremos cómo lo abordamos.

En todo caso, la sociedad es cada vez más consciente. Pudiera ser que una investigación fuera paralizada por estos intereses, pero también es cierto que se están creando grupos de influencia (por parte de los enfermos y de familiares de pacientes) que tienen capacidad para hacer una gran presión. Está empezando a haber un gran movimiento de gente que favorece y potencia de hecho la investigación biomédica.

Benoit G: Eso es. Por ejemplo, en EEUU una de las fundaciones que financió este trabajo es la JDRF, que es una asociación muy

BLOO1: DESARROLLO Y REGENERACIÓN DE LOS ISLOTES PANCREÁTICOS

PROYECTO DEL CENTRO ANDALUZ DE BIOLOGÍA MOLECULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (CABIMER) **DIABETES TIPO 1**

El CABIMER lleva años buscando una diana terapéutica para el tratamiento de la diabetes tipo 1 con un proyecto liderado por el Dr. Benoit Gauthier. Esa diana terapéutica es, potencialmente, la molécula BLOO1, que puesta sobre RHL que es otra molécula existente en los islotes, es probable que en un periodo relativo de tiempo se convierta "un fármaco que puede contribuir a la cura de la diabetes".

¿QUÉ CARACTERÍSTICAS HACEN ÓPTIMO A BLOO1?

- #1 ESPECÍFICO
- #2 PROTEGE A LOS ISLOTES PANCREÁTICOS DEL SISTEMA AUTOMUNE
- #3 DESCENSO DE LA DIABETES EN EXPERIMENTO CON ANIMALES

EXPERIMENTO 1 BLOO1 + [Icono de célula] [Icono de gráfico]

EXPERIMENTO 2 [Icono de célula] + BLOO1 [Icono de gráfico]

PROCESO DE TRANSDIFERENCIACIÓN: BLOO1 ES CAPAZ DE TRANSFORMAR CÉLULAS ALFA EN BETA

CÉLULA ALFA CÉLULA BETA

presented by **Piktochart**

Queremos entender la enfermedad y hallar el mejor tratamiento para los pacientes

importante de padres con niños que padecen diabetes tipo 1. Ellos presionan al Gobierno y al Senado. Este es el mejor camino de presionar a la industria farmacéutica. Aquí en España empezamos a tener esto. Hay una fundación llamada Diabetes CERO, que es también un movimiento de padres con niños diabéticos y ya están metiendo

mucha presión al Gobierno, hasta el punto que han conseguido que Sanidad les dé un nuevo tratamiento gratis. Obviamente esta es la manera de hacerlo.

Pero lo importante aquí es que en nuestro caso somos científicos. Estamos intentando entender la enfermedad y hallar el mejor tratamiento para los pacientes.