

Conversión de las células pancreáticas alfa en células beta

Fabio Salamanca-Gómez*

Coordinación de Investigación en Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

La diabetes mellitus comprende un grupo de enfermedades sistémicas y crónicas que afectan el metabolismo intermedio y que se relacionan, desde el punto de vista etiopatogénico, con deficiencia en la producción o en la acción de la insulina, lo que implica la aparición de hiperglucemia que, como manifestaciones tardías, se acompaña de graves complicaciones tales como micro y macroangiopatía, neuropatía, retinopatía y dermatopatía.

La prevalencia de las diabetes tipos 1 y 2 se ha incrementado dramáticamente en todo el mundo en los últimos años, particularmente por el aumento de la obesidad, relacionado con las modificaciones de la dieta y con la disminución notable del ejercicio al adoptarse patrones de vida sedentaria.

Si bien tiene cierta utilidad mantener la clasificación tradicional de diabetes tipo 1 (que se presenta en edades tempranas y se debe a la destrucción de las células beta de los islotes de Langerhans por procesos de autoinmunidad) y de diabetes tipo 2 (por lo general de presentación en la edad adulta y ocasionada por resistencia a la insulina), hay que considerar que en los últimos años, en especial en nuestra población, hay un incremento notable de la aparición de la diabetes tipo 2 en edades mucho más tempranas.

Por otra parte, es importante señalar que la diabetes mellitus muestra una diferencia importante en su frecuencia de acuerdo con las distintas poblaciones en el mundo. Así, la población escandinava, particularmente en Finlandia, tiene la mayor frecuencia de diabetes tipo 1, lo que se relaciona con la frecuencia de alelos específicos HLA en esa población, dado el carácter autoinmune de esta patología. Respecto a la diabetes tipo 2, en la población mestiza mexicana la frecuencia es cercana a 15 %, pero en poblaciones amerindias como la pima es de alrededor de 30 %.

Además de los haplotipos particulares HLA en la diabetes tipo 1, la diabetes tipo 2 también tiene un fuerte componente genético. Así, la concordancia entre gemelos monocigóticos (idénticos) es cercana a 90 %, y si un padre es diabético el riesgo se incrementa en forma notable alcanzando la cifra de 40 % cuando los dos progenitores son diabéticos.

Gracias a los avances derivados del Proyecto del Genoma Humano se han identificado numerosos genes de sus-

ceptibilidad a la diabetes, principalmente relacionados con mutaciones en los genes que codifican para el receptor de la insulina y en genes que tienen que ver con la homeostasis de la glucosa. Debe señalarse que la diabetes tipo MODY tiene un patrón de transmisión hereditario autosómico dominante.

La diabetes mellitus no solo constituye un problema de salud pública por su frecuencia sino por la enorme erogación que desde el punto de vista de la atención médica significa el tratamiento de sus complicaciones. Por esta razón se han hecho notables esfuerzos mundiales para su prevención, su diagnóstico temprano y su tratamiento oportuno.

El páncreas endocrino adulto tiene cuatro tipos de células productoras de hormonas: las células beta, que producen insulina; las células alfa, que producen glucagón; las células delta, que producen somatostatina; y las células PP, que producen el polipéptido pancreático. Durante el desarrollo, las células épsilon contienen grelina.

En pacientes con diabetes tipo 1 y en animales experimentales que han sufrido daño quirúrgico o químico del páncreas, hay evidencia de que la replicación de las células beta permite su regeneración.¹

El reciente trabajo de Thorel y colaboradores² revela un nuevo enfoque sobre la plasticidad de las células pancreáticas al demostrar que la ablación total de las células beta en modelos experimentales que recibieron insulina permitió la regeneración de las células beta originadas a partir de las células alfa del páncreas.

Los autores² utilizaron un modelo transgénico de ratón en el cual mediante la administración de toxina diftérica se logró la eliminación de las células beta por apoptosis³ pero, sorprendentemente, se originaban nuevas células beta a través de una reprogramación de las células alfa. Los animales fueron seguidos en el estudio hasta por un periodo de 10 meses.

El hallazgo es extraordinario porque las células alfa nunca se consideraron previamente como una fuente potencial de células beta para el tratamiento de la diabetes; los autores² demostraron en estos animales experimentales la presencia de células bihormonales: células capaces de producir tanto glucagón como insulina, lo que evidencia la

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Fabio Salamanca-Gómez. Apartado Postal 12-951, 03020 México D.F., México.

reprogramación, en esas condiciones experimentales, de las células alfa.

La proporción de células beta derivadas de las células alfa reprogramadas varió en los animales experimentales entre 32 y 81 %, pero esta variación en la plasticidad de las células pancreáticas es muy similar a lo que ocurre en la regeneración de las células hepáticas.⁴

También es importante considerar que la recuperación de la función de las células beta ha sido informada en pacientes con diabetes tipo 1,⁵ lo cual pudiera deberse a esta transdiferenciación o reprogramación de los linajes celulares del páncreas.

De cualquier manera, este original y trascendente trabajo abre un nuevo campo para el tratamiento de un padecimiento no solo frecuente sino gravemente limitante en

nuestra población, así como para otras patologías tan delicadas y frecuentes como las dismorfias y el cáncer.

Referencias

1. **Nir T, Melton DA, Dor Y.** Recovery from diabetes in mice by beta cell regeneration. *J Clin Invest* 2007;117:2553-2561.
2. **Thorel F, Nepote V, Avril I, Kohno K, Desgraz R, Chera S, et al.** Conversion of adult pancreatic alfa-cells to beta-cells after extreme beta-cell loss. *Nature* 2010;464:1149-1154.
3. **Naglich JG, Metherall JE, Russell DW, Eidels L.** Expression cloning of a diphtheria toxin receptor: identity with a heparin-binding EGF-like growth factor precursor. *Cell* 1992;69:1051-1061.
4. **Fausto N.** Liver regeneration and repair: hepatocytes progenitor cells, and stem cells. *Hepatology* 2004;39:1477-1487.
5. **Meier JJ, Bhudhan A, Butler AE, Rizza RA, Butler PC.** Sustained beta cell apoptosis in patients with long-standing type 1 diabetes: indirect evidence for islet regeneration? *Diabetologia* 2005;48:2221-2228.