

El GRF1 es un mediador del buen funcionamiento de las células beta

Un equipo de científicos del Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca, dirigido por Eugenio Santos, ha encontrado que GRF1, un activador del oncogén ras, está involucrado en el correcto funcionamiento de

MAXI PUERTAS. Salamanca
Un grupo español ha demostrado que GRF1, uno de los activadores del oncogén ras, es un mediador esencial para el correcto funcionamiento de las células beta pancreáticas productoras de insulina, según el estudio *Ras-GRF1 signaling is required for normal β -cell development and glucose homeostasis*, realizado en el Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca y publicado en el último número de *EMBO Journal*. Es la

primera vez que se describe, en un modelo animal, que un activador de ras pueda estar involucrado en el funcionamiento (proliferación y diferenciación) de células beta.

La investigación, desarrollada por el grupo que dirige Eugenio Santos, demuestra que en ausencia de GRF1 la proliferación y la diferenciación de las células beta pancreáticas es menor, y en consecuencia también es menor el número de estas células y, por tanto, tam-

bién son menores los niveles de insulina circulante en sangre, explica Jaime Font de Mora, autor principal del estudio, que se publica este mes en *EMBO Journal*, el hallazgo abre la esperanza a un modelo de terapia génica para la diabetes.

En cuanto al nivel de glucagón, se ha visto que las cifras circulantes en sangre son normales. También se ha observado, según el científico, que los animales que carecen de GRF1 presentan una intolerancia periférica a glucosa. Los niveles de esta sustancia se mantienen elevados más tiempo que en ratones con GRF1, aunque al final acaban reduciéndose.

Estos nuevos datos, que responsabilizan a GRF1 de desequilibrios en la regulación de la homeostasis, abren la vía, según el mismo experto, a estudios clínicos que en un futuro podrían derivar en algún tipo de terapia génica para diabéticos, tanto de tipo 1 como 2, si en ellos se describen mutaciones o anomalías en la señalización por GRF1, ya que en ambos tipos de diabetes acaba siendo común un fallo generalizado de las células beta.

Propósito inicial

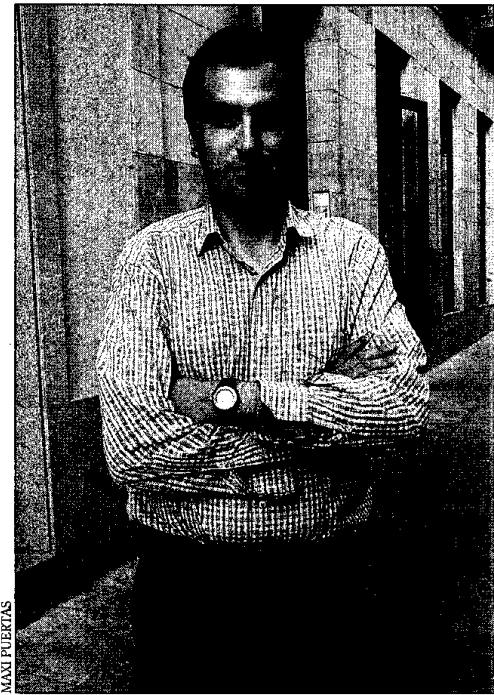
El objeto inicial de la investigación no era determinar la implicación de GRF1 en diabetes, sino conocer su papel en la formación de tumores, pero al observarse que en todos los análisis de hormonas la insulina estaba por debajo de lo normal, se optó por profundizar en este ensayo de tipo más endocrinológico. Una vez concluido el trabajo, añade Font de Mora, se puede asegurar que "GRF1 se expresa de forma específica en células beta pancreáticas. Hasta ahora se sabía que se expresaba fundamentalmente en el SNC o en puntos del cerebro (su ausencia ha revelado fallos de memorización y aprendizaje en otros trabajos)".

En este caso, los experimentos, sobre ratones negros C57, han revelado tras comparar animales silvestres y animales *knockout* para GRF1 que estos últimos "presentan una reducción del 30 por ciento en la masa de células beta del páncreas", y como consecuencia de ello, "tienen una reducción de insulina circulante que oscila, según experimentos, entre el 30 y el 50 por ciento respecto a condiciones normales".

Según tales conclusiones, no está alterada ni la secreción ni la síntesis de insulina, sino la proliferación de las células beta que la producen. Esto significa que el gen GRF1 es esencial para mantener el número adecuado de células productoras de insulina y, por tanto, para el nivel circulante adecuado de esta hormona.

Los autores ofrecen varias explicaciones. La primera es que los tejidos periféricos-músculo esquelético, hígado y adipocitos- acaban respondiendo perfectamente a la insulina. Esto es, no se observa fenómeno de resistencia periférica a insulina, sino que "ésta llega en cantidades muy pequeñas, pero cuando llega funciona muy bien".

La segunda de las razones para argumentar que no son ratones diabéticos es que son animales más delgados de lo normal, aunque no se ha explicado por qué, pero son animales con menos grasa que los silvestres. "Esto enlazaría con los numerosos trabajos y datos estadísticos que concluyen que las personas



Jaime Font de Mora, autor principal del estudio.

que son más delgadas son menos propensas a desarrollar diabetes tipo 2".

La tercera explicación es que se trata de animales con un tamaño más pequeño del normal, lo que también explicaría una menor predisposición a padecer diabetes, según los datos disponibles en humanos.

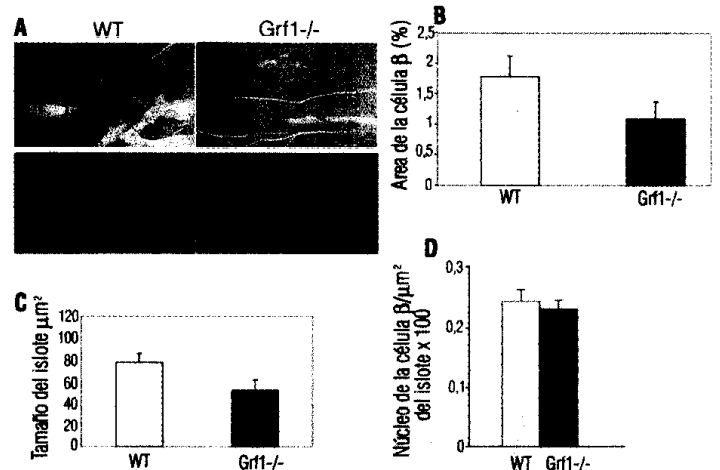
Prediabéticos

De todo ello se desprende, según las explicaciones de Font de Mora, que no son animales diabéticos. Así, prefiere hablar de un modelo más parecido a un estado de prediabetes tipo 1. No obstante, quedan varios interrogantes, como qué pasaría si estos ratones fueran sometidos a estrés nutricional, tanto de grasas como de carbohidratos. Ambos sometimientos podrían derivar en diabetes,

pero es una cuestión que exige su confirmación.

En cuanto a posibles aplicaciones futuras del trabajo, para el autor principal sería útil comprobar si pacientes diabéticos presentan mutaciones o anomalías en la señalización por GRF1. En caso de confirmarse, se abriría una nueva vía de terapia génica. "Estas terapias podrían ir dirigidas, por ejemplo, a la reposición de GRF1 a través de adenovirus". Un segundo nivel de actuación sería estudiar si otros mecanismos, independientemente de GRF1, podrían devolver la señalización por ras. "Esto consistiría en determinar si activando el ras por otras vías es posible recuperar la deficiencia en GRF1".

■ (*EMBO J* 2003; 22, 3.039-3.049).



Insulina en ratones

(A) Tinción característica de páncreas de animales silvestres (WT) y animales *knockout* (Grf1^{-/-}) con anticuerpos específicos contra insulina. (B) Porcentaje del área total del páncreas ocupado por células β obtenido a partir de secciones de páncreas teñidas con anticuerpos contra insulina. (C) El tamaño medio de los islotes se determinó a partir de las secciones de páncreas teñidas con glucagón e insulina. (D) La densidad de las células β en el páncreas se determinó en secciones de páncreas teñidas con anticuerpos contra insulina y con DAPI.