



## ¿Diabetes mellitus tipo 2 ¿contagiosa?

Jennifer Enciso García

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad incurable, que se controla mediante la administración de insulina y con alta incidencia en la población mexicana. Recientemente, la Secretaría de Salud emitió una alerta epidemiológica ante el preocupante incremento del número de casos de DM2, a pesar de los numerosos programas de prevención enfocados en disminuir el sedentarismo y modificar los malos hábitos alimenticios que contribuyen en la enfermedad. Pero, ¿las epidemias no se asocian más bien con las enfermedades infecciosas? Esta alerta epidemiológica coincide con una reciente publicación que vislumbra la DM2 como una probable enfermedad transmisible.

### **El club de “los infecciosos”**

Tanto científicos como médicos se topan constantemente con enfermedades que no encajan en los modelos conocidos y que imponen nuevos retos en su diagnóstico, tratamiento y prevención. En el caso específico de las enfermedades infecciosas el microbiólogo Roberto Koch postuló en 1890, basándose en sus

experimentos con la bacteria de la tuberculosis, que un agente es infeccioso cuando está presente en todos los individuos enfermos y ausente en los sanos, puede cultivarse en un laboratorio y una vez purificado reproducirlo y reintroducirlo en un individuo sano e inducir la enfermedad (figura 1). Estos enunciados funcionaron muy bien cuando se trataba de la mayoría de las enfermedades causadas por bacterias y parásitos, sin embargo comenzaron a ser desafiados cuando se identificó que los virus también son causantes de algunas enfermedades.

Es pertinente mencionar que los virus son agentes infecciosos incapaces de replicarse o reproducirse fuera de las células que infectan, por lo tanto es imposible cultivarlos y aislarlos como establecían los postulados. Pero no sólo los virus han sido la excepción, poco a poco se han ido presentando otros casos de enfermedades infecciosas causadas por agentes con características fuera de lo convencional.

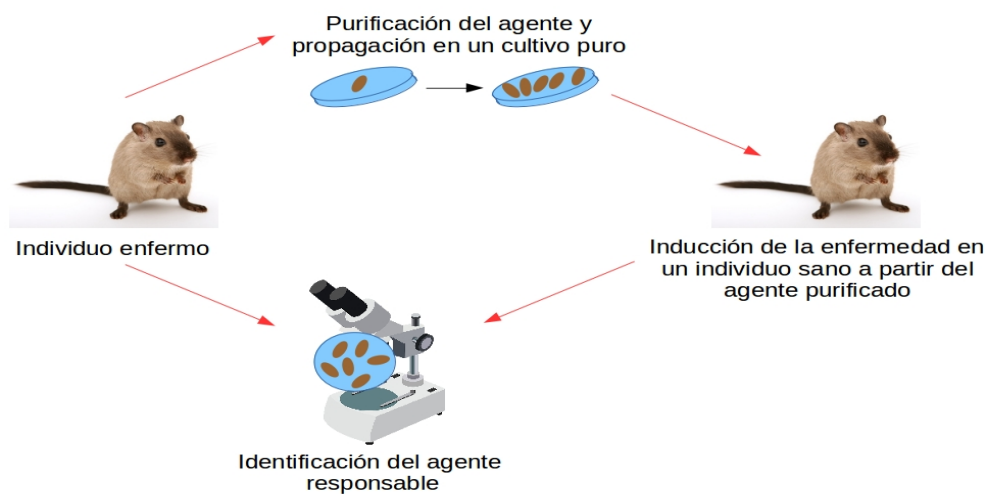


Figura 1. Postulados de Koch para la identificación de agentes infecciosos

### Vacas locas fuera de la convención

Además de las enfermedades infecciosas transmitidas por los virus, hay otro caso de infección que se salió de los postulados de Koch: el mal de las vacas locas. Esta enfermedad nos remonta rápidamente a aquel padecimiento popular que hace no más de un par de décadas llevó al sacrificio de millones de reses cuando

se descubrió que los humanos podían adquirir la enfermedad al consumir la carne infectada. Lo interesante de este mal fue justamente que rompió con los esquemas de las enfermedades transmisibles o infecciosas, ya que no se encontró como responsable de la epidemia a una bacteria o a un virus sino a una molécula que nunca antes se había identificado como agente infeccioso, se trataba de una proteína.

Las proteínas son largas cadenas de unidades más simples llamadas aminoácidos producidas por las células y que participan en distintos procesos biológicos como transporte de nutrientes, generación de energía y producción de otras proteínas. Al armarse la cadena de aminoácidos siguiendo las instrucciones codificadas en el material genético –ADN–, se dobla o pliega de una forma determinada que depende de su interacción con el medio en el que se encuentra y de la presencia de otras proteínas “ayudadoras”. Bajo ciertas condiciones como fallas en el material genético o exceso de producción de proteínas, el proceso de plegamiento puede ser erróneo. Cuando una proteína se pliega anormalmente suelen afectarse sus funciones, pero para estos casos, existen dentro de la célula mecanismos responsables de destruirla y reciclar sus aminoácidos. No obstante, algunos plegamientos anormales pueden llevar a que se oculten regiones de la proteína necesarias para que los sistemas de eliminación en la célula funcionen, y esto provoca que se acumule e incluso que se agrupe con otras proteínas defectuosas. Estos agrupamientos a los que llamaremos aglomerados, arrastran con ellos proteínas normales y entonces se afectan diversos procesos celulares que pueden provocar incluso la muerte celular. Stanley Prusiner, un neurólogo y bioquímico estadounidense, identificó en 1982 que justamente eran unas proteínas mal plegadas las causantes del mal de las vacas locas, a las que bautizó como priones. Pero además de tener un plegamiento anormal, los priones que entran en contacto con otras proteínas con la misma cadena de aminoácidos pero con un plegamiento normal, provocan también en ellas también un acomodo defectuoso (figura 2). Para fines prácticos podríamos decir que en comparación con bacterias o parásitos, los priones no son capaces de reproducirse, pero por algún mecanismo aún no entendido, fuerzan a proteínas normales a convertirse

en anormales.

El descubrimiento de los priones desafiaba por segunda vez los postulados de Koch, ya que estrictamente hablando, la proteína posible responsable de la enfermedad está tanto en individuos sanos como en enfermos, y una vez aislados los priones fuera del paciente y en un cultivo puro, no son capaces de propagarse ya que no entran en contacto con otras proteínas normales. Durante los años posteriores otras afecciones neurodegenerativas como el Alzheimer, y las enfermedades de Huntington y Parkinson, se han integrado al grupo de posibles enfermedades priónicas. En el cerebro de los pacientes con estas patologías, se han encontrado aglomerados de proteínas mal plegadas dañinos para las células del cerebro y con la capacidad de propagar su defecto de plegamiento entre proteínas normales.

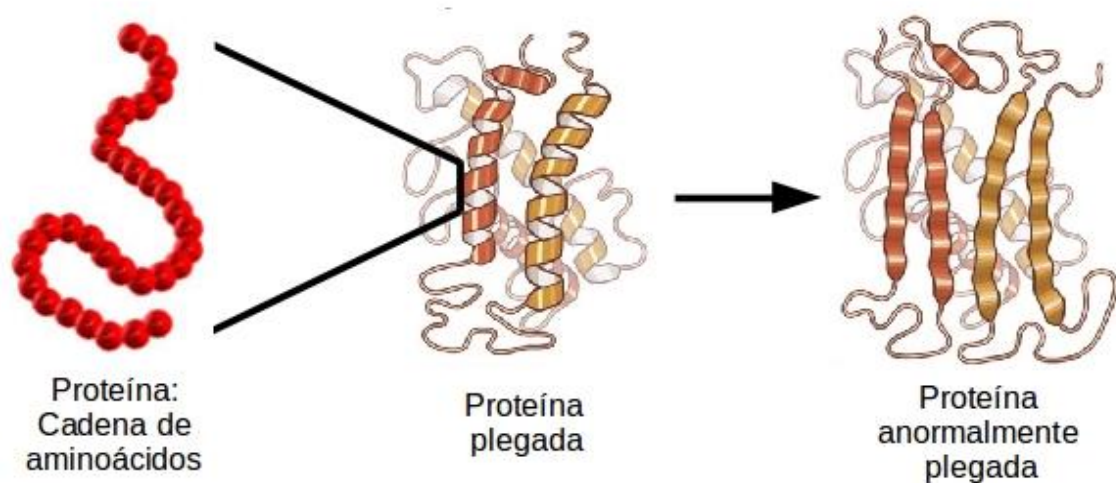


Figura 2. La combinación de aminoácidos que conforman una proteína favorece generalmente un doblamiento o plegamiento característico que determina una estructura necesaria para su funcionalidad, por lo que una configuración alterada genera también una funcionalidad alterada.

### ¿Una reclasificación de la diabetes?

En personas con buenas condiciones de salud, los niveles de la glucosa en la sangre se mantienen gracias a la producción de insulina de las células del páncreas, y su función es promover la absorción de glucosa en los tejidos muscular

y adiposo. En el caso de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la mayor parte de la sintomatología se asocia al desarrollo de la resistencia a la insulina y a defectos en su producción. El resultado es la disminución de la absorción de la glucosa y por lo tanto su acumulación en la sangre (ver en *Cienciorama* "Algunos aspectos de la diabetes"). El incremento de concentración de glucosa puede alcanzar niveles tóxicos tanto para el páncreas como para otros órganos, afectando progresivamente algunos procesos biológicos esenciales. En 2016 la Secretaría de Salud declaró una emergencia epidemiológica ante la alta incidencia de diabetes en México. Es la primera vez en el país que se emite este tipo de alerta por una enfermedad que se clasifica como crónica –de larga duración- y no como transmisible o contagiosa. A pesar de su importancia epidemiológica no se ha identificado una causa particular que desencadene el defecto en la producción y respuesta a la insulina, sin embargo su propensión se ha asociado a una combinación de factores genéticos con un estilo de vida no saludable. Dicho esto ¿qué tienen en común las enfermedades priónicas con la diabetes mellitus tipo 2?

### **¿Diabetes contagiosa?**

Además del incremento en los niveles de glucosa en la sangre, condición conocida como hiperglicemia, el 90% de los pacientes con DM2 y algunos de los animales empleados para su estudio, presentan la formación de cúmulos o agregados de una proteína llamada amilina producida por las células del páncreas. Lo curioso de tales agregados es que la amilina que los conforma se encuentra mal plegada, como se observa con otras proteínas en las enfermedades priónicas. Basándose en la observación del mal plegamiento de la amilina, el grupo de investigación del Dr. Claudio Soto de la Universidad de Texas, se planteó la pregunta de si estos aglomerados podrían infectar mediante un mecanismo tipo prión. Para responderla realizaron una serie de experimentos en ratones con predisposición a desarrollar diabetes. La predisposición se debe a que están genéticamente modificados para producir amilina humana en grandes cantidades, que a diferencia de la de ratón, es capaz de formar los aglomerados de proteína mal plegada. Los

experimentos consistieron en recuperar el contenido de las células del páncreas de ratones diabéticos que ya presentaban aglomerados de amilina, y lo inyectaron en ratones también con predisposición a desarrollar diabetes pero aún sin síntomas de la enfermedad. Lo que observaron fue que los ratones inyectados presentaron síntomas de diabetes, tales como la muerte de células pancreáticas y el desarrollo de hiperglicemia, con mayor velocidad que aquellos a los que no se les inyectó el extracto celular. Se observaron también resultados similares al realizarse el mismo experimento pero en lugar de emplear extractos celulares de ratones diabéticos, inyectaron aglomerados purificados, es decir, sin otros componentes presentes en las células que pudieran ser responsables de la aceleración en la aparición de DM2. A partir de sus resultados, el grupo sugiere que ciertas características de la diabetes podrían “contagiarse” a través de los aglomerados de amilina; sin embargo éste es probablemente el primer estudio que realmente abre la posibilidad de que la DM2 podría ser una enfermedad infecciosa, y para confirmarlo habría que realizar más estudios.

En primer lugar hay que considerar que la transmisión entre humanos por el contacto directo entre células pancreáticas sanas con células de un paciente con DM2 –como sucedió en el experimento en ratones-, es algo muy poco probable. Pero los autores del artículo mencionan que hace algunos años otro grupo de investigación observó que la transfusión de sangre de pacientes con diabetes a sujetos sanos, incrementa la probabilidad de desarrollar diabetes en los receptores de la transfusión sanguínea. En segundo lugar es necesario llevar a cabo más estudios para comprobar que los aglomerados de amilina son infecciosos si se transmiten por vías como las transfusiones sanguíneas o por vía oral, como es el caso de los priones causantes de la enfermedad de las vacas locas. Hasta el momento los agregados de amilina en páncreas sólo se han observado en humanos, orangutanes y gatos domésticos, pero de ser posible el contagio por administración oral, tendría que realizarse un estudio sobre si los animales de consumo humano son también capaces de generarlos.

Finalmente, la infección con aglomerados de amilina entre células del páncreas implica probablemente un mecanismo de expansión del daño en todo

el órgano lo cual sí podría tener una repercusión en la evolución de la enfermedad. Esta nueva característica tendrá que considerarse para el diseño de nuevos fármacos o complemento de los esquemas actuales de tratamiento para la DM2.

### **Lo malo y lo bueno...**

Lo malo es que a pesar de que el mal de las vacas locas, que inauguró el grupo de enfermedades priónicas, se controló sacrificando el ganado infectado, hay nuevas enfermedades priónicas que hasta el momento no ha sido posible controlar ni tienen cura, como el Alzheimer y el Parkinson. Las terapias empleadas en la actualidad se centran en control de los síntomas neurológicos y en la regeneración de las células dañadas. Algunos de los fármacos que se encuentran en fases de desarrollo y de prueba, están enfocados en evitar la propagación del prión bloqueando los mecanismos que permiten su movilidad entre una célula y otra. En paralelo al desarrollo de fármacos como los descritos anteriormente, los expertos están tras el desarrollo de anticuerpos -proteínas que reconocen sitios específicos en algunas moléculas y se quedan adheridas a ellas marcándolas para su neutralización o destrucción por células del sistema inmunológico- que promuevan la eliminación de las proteínas defectuosas (figura 3).

La buena noticia es que en la misma serie de experimentos realizados por el grupo del Dr. Claudio Soto, se reportó que el uso de anticuerpos que reconocen a la amilina es suficiente para evitar la propagación de su plegamiento anormal. Aún mejor, el desarrollo de anticuerpos específicos contra la amilina para su uso en la práctica clínica, es un área ya abordada desde hace algunos años por laboratorios privados, que aunque no conocían la capacidad de propagación de los aglomerados, ya habían observado que su disminución mejora la funcionalidad de las células pancreáticas incrementando la secreción de insulina y reduciendo en consecuencia los niveles de glucosa en sangre. Sin embargo uno de los retos más importantes al momento de desarrollar los fármacos es que incluso cuando las pruebas realizadas en animales puede indicar su efectividad, al probarlos en humanos hay un sin fin de factores que afectan su funcionamiento, por ejemplo, la etapa de evolución de la enfermedad, pues es común que un fármaco (ver en

*Cienciorama* "El viaje de los fármacos en el cuerpo humano") sea inservible en etapas avanzadas porque su efecto ya no es suficiente para revertir el daño.

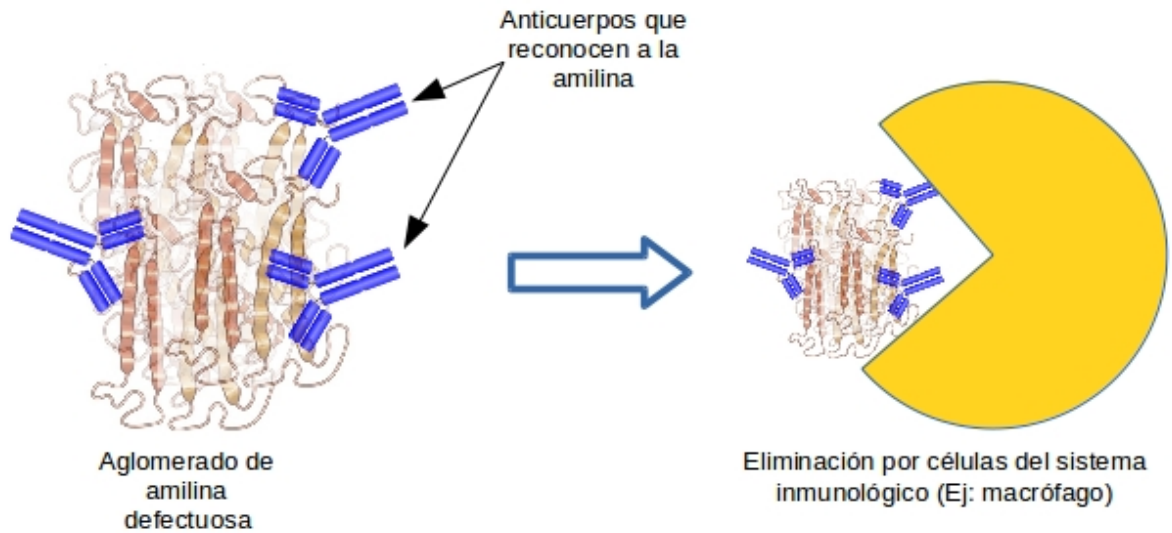


Figura 3. La terapia basada en anticuerpos, consiste en administrar como fármaco anticuerpos que reconocen a la proteína blanco (ej: amilina) y las mismas células del sistema inmunológico del pacientes (ej: macrófagos), se encargan de eliminarlas.

Es probable que aún haya un largo camino por recorrer antes de que la cura para la diabetes pueda ser una realidad, pero estos hallazgos que la hacen comparable con enfermedades ya conocidas, pueden significar en muchas situaciones, un atajo. Un punto no abordado en este artículo pero que vale la pena mencionar, es que existen datos que sugieren que hay una mayor propensión a desarrollar la enfermedad de Alzheimer en pacientes con DM2 (ver en *Cienciorama* "Cuida tu cerebro cuidando tu corazón"). Dicha propensión se ha tratado de explicar a partir de condiciones relacionadas como el desarrollo de resistencia a la insulina en células del cerebro y la generación de defectos vasculares, pero este nuevo hallazgo sobre propagación priónica en diabetes podría también llevar a nuevas hipótesis sobre estas asociaciones.



## Imágenes

- Portada - <https://pixabay.com/es/diabetes-az%C3%BAcar-en-la-sangre-528678/>
- Figura 1 – Creada por la autora
- Figura 2 – Modificada de:  
<http://www.encyclopediasalud.com/categorias/ecologia-biologia-y-biomedicina/articulos/que-es-un-prion> y  
<https://www.uaeh.edu.mx/scige/boletin/icbi/n1/e7.html>
- Figura 3 - Modificada de:  
<http://www.encyclopediasalud.com/categorias/ecologia-biologia-y-biomedicina/articulos/que-es-un-prion>

## Bibliografía

### Divulgación:

- López Munguía, A. (2001) Las vacas locas. *¿Cómo ves? No. 30*. Recuperado desde:  
<http://www.comoves.unam.mx/numeros/articulo/30/las-vacas-locas>

### Especializadas:

- Mukherjee A., Morales-Scheihing, D., Salvadores, N., et al., “Induction of IAPP amyloid deposition and associated diabetic abnormalities by a prion-like mechanism”, *Journal of Experimental Medicine*, agosto de 2017, jem.20161134; DOI: 10.1084/jem.20161134
- Panegyres PK, Armari E., “Therapies for human prion diseases”, *American Journal of Neurodegenerative Disease*, 2013; 2(3):176-186.