

Avance en el tratamiento de una enfermedad

Investigadores de la UAB curan en perros la diabetes de tipo 1

Cinco animales tratados hace cuatro años con una terapia génica hacen una vida normal || Los autores asumen que aún queda mucho trabajo para su aplicación en humanos

ANTONIO MADRIDEJOS
BARCELONA

Los hermosos perros de raza beagle que hace cuatro años se sometieron a una innovadora terapia génica contra la diabetes de tipo 1 corrían ayer con entusiasmo por el campus de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). Están curados: su páncreas sigue sin funcionar, pero ya no necesitan dos inyecciones diarias de insulina para reducir los elevados niveles de glucosa en sangre. No tienen ningún efecto secundario, ni siquiera en el peso o en las tan frecuentes cataratas.

Los perros sin diabetes, que han sido cinco en total, son el resultado de una investigación iniciada hace más de una década por investigadores de la UAB. El mismo equipo ya logró con anterioridad un hito similar en ratones, pero se trata de la primera vez que se sanan animales de gran tamaño, de unos 12 kilos, «un paso indispensable para su aplicación futura en humanos», destacó ayer la coordinadora del trabajo, Fátima Bosch, catedrática de la UAB y directora del Centro de Biotecnología Animal y Terapia Génica (CBATEG) de la misma universidad. Los resultados se han publicado en la revista científica *Diabetes*

LÓGICA CAUTELA // Con precaución, no obstante, Bosch recuerda que «estos procesos son lentos, además de costosos», y que serán necesarios muchos ensayos «antes de poder probarlo en humanos». De hecho, el objetivo ahora es reproducir el experimento con otras razas y luego con cerdos para ir ajustando la dosis ideal. «Ya hay un tratamiento -insiste la investigadora de la UAB-, por lo que no solo debemos demostrar que funciona, sino que es mejor que las inyecciones de insulina».

Los perros de la investigación sufrían diabetes de tipo 1, variedad de la enfermedad que, como sucede en humanos, se suele manifestar en edad juvenil y se atribuye a diversas causas genéticas. Muchos mamíferos tienen diabetes de forma natural, pero los hábitos «domésticos»

EL EXPERIMENTO

- 1 En laboratorio seleccionan **dos genes terapéuticos**

- 2 Se introducen en **virus tratados** (incapaces de producir enfermedades) que actuarán de vector de transporte

VIRUS ADENOASOCIADOS (AAV)
- 3 Se **inyectan los virus** en la pata trasera del perro diabético. Se hace en una única sesión

- 4 Estos virus se alojan en las células del **músculo** del perro

El virus libera la molécula de ADN en el núcleo de la célula
- 5 El genoma de estos virus es de cadena simple y en el núcleo se convierte en cadena doble


CÓMO CURA LA DIABETES

- 6 Se expresan el gen de la **insulina**, por un lado, y de la **glucoquinasa**, por otro. Cuando estos genes actúan simultáneamente hacen la función de un **"sensor de glucosa"**, función que el perro enfermo de diabetes no tenía

han aumentado la incidencia en los últimos años en perros y gatos.

La terapia «es muy poco invasiva», prosigue la catedrática de la UAB. Consiste en una sola sesión de varias inyecciones en el músculo de las patas traseras del animal mediante unas finas agujas similares a las que se emplean en los tratamientos de estética. Con estas inyecciones se introducen en el músculo los vectores, concretamente unos virus inertes a los que se les ha colocado en su interior dos genes que luego serán los responsables del éxito de la terapia. La elección de las patas obedece a la facilidad de acceso, pero sobre todo a que es «el primer músculo que capta la glucosa tras la comida». «No tratamos ni el 10% de la masa muscular del perro», añade la investigadora.

PENETRAN EN LAS CÉLULAS // Los vectores fueron *diseñados* para que localicen las células musculares y penetren en ellas. Tienen un doble objetivo: expresar por una parte el gen de la insulina y, por otra, el de la glucoquinasa, una enzima que actúa como regulador de la captación de glucosa de la sangre. Cuando ambos genes actúan simultáneamente funcionan como un «sensor de glucosa», consiguiendo una regulación automática de la captación de la glucosa de la sangre y reduciendo así la hiperglucemia diabética (exceso de glucosa asociado a la enfermedad). Es decir, consiguen con los músculos de las patas lo mismo que si el páncreas funcionara. «Logran mantener la glucosa en sangre en niveles correctos», resume Bosch.

Hasta ahora se han llevado a cabo diversos ensayos clínicos con vectores similares, llamados adenoasociados (AAV), administrados en el músculo para el tratamiento de otras enfermedades, «por lo que la estrategia se puede transferir a la clínica», confían los científicos de la UAB. En humanos, el tipo 1 representa el 10% de los casos totales de diabetes, aunque los investigadores creen que la misma terapia podría servir para pa-

Pasa a la página siguiente



tratamientos en experimentación

NUEVOS FÁRMACOS ▶ UN OBJETIVO DIFÍCIL

La terapia génica aún no se aplica en humanos

El principio teórico en el que se sostiene la terapia génica, o génica -incorporación en el genoma de una persona de un gen con una función específica, del que carece o que ha mutado-, no se ha traducido hasta ahora en un tratamiento eficaz. Los múltiples ensayos emprendidos en esa dirección han fracasado. La Comisión Europea ha autorizado, para finales del 2013, que la farmacéutica UniQure comercialice la que será la primera terapia génica dirigida a humanos, denominada Glybera. Este fármaco genético deberá corregir un desorden metabólico raro, la hiperliponemia familiar, causada por el déficit de la enzima lipasa.

Sustituir un gen funcional en el genoma de un individuo implica revertir el proceso de constitu-

ción de las células humanas, que en origen son germinales y pasan a tener una función somática. En ese proceso pueden ocurrir innumerables errores celulares, entre los que figura la formación de determinados tumores. El prometedor futuro de estas terapias, que supondrían la curación de enfermedades que ahora se controlan de forma crónica, y que exigen tratamientos farmacológicos indefinidos, explica que las compañías farmacéuticas más potentes del mundo destinen fondos y dedicación científica a su futura obtención.

Todo lo conseguido hasta ahora, no obstante, ha supuesto un cierto desánimo en el colectivo científico, dada la multitud de variables, no siempre previsible, que dan forma al genoma humano. A. G.



JOSEP GARCIA
Dos de los perros del experimento, con Fátima Bosch (izquierda) y otros investigadores de la UAB, ayer

Viene de la página anterior

cientes con tipo 2 en fase avanzada. Además de investigadores del CBATEG, en el trabajo han participado colegas de diversos departamentos de la UAB y de la red Ciber de en-

fermedades metabólicas, así como del Children's Hospital de Filadelfia y del Howard Hughes Medical Institute, en EEUU. «Hemos demostrado que la terapia es segura. Todos los perros han sobrevivido a largo plazo: si no los hubiéramos tratado se habrían muerto», sintetiza Bosch. ≡

El dulzor de la sangre

La diabetes, un fallo metabólico que afecta al 8% de la población, avanza entre las personas sedentarias que se alimentan en exceso

|| **ANGELS GALLARDO**
BARCELONA

Con excepción de los pescados y las carnes, prácticamente todos los alimentos contienen glúcidos –moléculas compuestas por hidrógeno, carbono y oxígeno– que el cuerpo debe metabolizar para convertirlos en energía nutritiva. De esa función se encarga el páncreas, la glándula que segrega una hormona, la insulina, que asimila el azúcar y evita que sature la sangre. Cuando esto falla, se sufre diabetes.

1 ¿Cuántos tipos de diabetes sufren los seres humanos?

La diabetes (acumulación patológica de glucosa en la sangre) es consecuencia de un deficiente funcionamiento del páncreas, o de la ausencia de esa función. Esto último les sucede a los niños que sufren desde el nacimiento, o a edades muy tempranas, diabetes tipo 1, llamada insulino dependiente. Estos pequeños deben inyectarse a diario, antes de las principales comidas, una dosis de insulina equivalente a la cantidad y el tipo de hidratos que se disponen a ingerir, con el fin de que su cuerpo los pueda metabolizar y les sean de provecho.

Un 90% de los enfermos de diabetes –los afectados por el tipo 2– son adultos cuyo páncreas ha ido perdiendo capacidad para segregar insulina y metabolizar la dieta, hasta alcanzar, en muchos casos, la situación de la diabetes tipo 1. En este caso, el páncreas se ha agotado por un exceso de actividad

o, lo que es lo mismo, porque se le ha sometido a una dieta muy abundante en grasas, hidratos y dulces, y ha vaciado los islotes celulares productores de insulina. La diabetes afecta al 8% de la población, unas 500.000 personas en Catalunya.

2 ¿Qué sucede si no se controla el exceso de azúcar?

Si la diabetes no se trata correctamente, la saturación de glucosa en la sangre conduce a un envejecimiento acelerado de las arterias, y llega a causar necrosis de algunos vasos sanguíneos. También afecta a la vista, causando retinopatía diabética; a los riñones (hasta precisar diálisis o trasplante) y al sistema nervioso, dando lugar a neuropatías y trastornos de sensibilidad graves que hagan necesario la amputación de una extremidad o parte de ella. La diabetes no tratada deja al afectado en situación de indefensión ante cualquier infección, dificulta la cicatrización de las heridas y es causa de infertilidad en las mujeres.

3 ¿Qué se puede hacer antes y después de un diagnóstico?

Evitar la dieta excesivamente grasa, con demasiados hidratos de carbono de asimilación rápida –dulces, pan blanco, bebidas azucaradas, pastelería industrial– y hacer ejercicio físico de forma regular son dos métodos sencillos y eficaces para evitar la diabetes tipo 2.

Quien ya sufre diabetes, de am-

bos tipos, debe distribuir la alimentación de forma equilibrada durante el día, evitando tanto los atracones como los ayunos prolongados. El nivel de glucosa en la sangre ha de ser estable. Son adecuados los hidratos de absorción lenta –garbanzos, lentejas, alubias y algunos frutos secos– los cereales integrales, las verduras y las hortalizas: todo aquello cuya metabolización se produce pausadamente, dando tiempo a una adecuada segregación de insulina. Si planean hacer un ejercicio no habitual, los diabéticos deben tomar una porción adicional de algún glúcido.

4 ¿Cómo puede saber si sufre esta enfermedad?

Sentir una sed insaciable, que no desaparece bebiendo agua fresca, sufrir un cansancio insoportable, orinar en exceso y perder peso a pesar de comer abundantemente, pueden ser indicadores de una diabetes tipo 1 o 2. Una inesperada dificultad para cicatrizar una herida o un picor incesante en las extremidades inferiores, son también avisos ocasionales de que la sangre se encuentra peligrosamente saturada de azúcar.

En los niños afectados por diabetes tipo 1, su terapia son las dosis periódicas de insulina. En los adultos que sufren el tipo 2, el remedio combina una dieta moderada, ejercicio físico intenso y regular, y, con frecuencia, fármacos antidiabéticos. Muchos adultos diabéticos acaban precisando insulina. ≡