

Cerco a la diabetes desde la genética

El equipo que dirige Fátima Bosch reproduce la retinopatía diabética en ratones y averigua el factor desencadenante

LM. PÉREZ OLIVA. Barcelona a investigadora Fátima Bosch (Empolla, Girona, 1957) inició en 1990 un cerco para asaltar la fortaleza de

la diabetes y sus secuelas desde la terapia génica y ese cerco se estrecha cada vez más. Si en mayo de 2002 demostró que era posible regenerar, mediante modificación genética, el páncreas de ratones diabéticos de modo que volvían a producir insulina y se curaban de la enfermedad, ahora acaba de dar un paso más en la investigación de una de las secuelas más graves, la retinopatía diabética, a consecuencia de la cual muchos de los pacientes acaban ciegos.

La enfermedad ocular provocada por la diabetes es la principal causa de ceguera en España. De hecho, puede llegar a sufrirla una parte importante de las personas diagnosticadas de diabetes tipo 1 a edades muy tempranas, y también las que sufren diabetes del tipo 2, o del adulto, si tienen un mal control glucémico. La diabetes tipo 2, que afecta fundamentalmente a las personas mayores porque desarrollan resistencias a la insulina y por insuficiente producción de esta hormona, la de tipo 1 afecta a personas jóvenes y se produce porque el páncreas no es capaz de secretar la insulina que necesita el organismo para metabolizar la glucosa. En ambos casos, la consecuencia es un aumento del nivel de azúcar en sangre que, con el tiempo, va dañando diferentes órganos del cuerpo. La retina es uno de ellos.

Un equipo liderado por Fátima Bosch, catedrática de Bioquímica de la Facultad de Veterinaria y directora del Centro de Biotecnología Animal y de Terapia Génica (CBATEG) de la Universidad Autónoma de Barcelona, ha demostrado que el incremento en la retina de los niveles de un factor de crecimiento similar a la insulina, el IGF-1, inducido mediante manipulación genética, ha desencadenado en los ojos de ratones que no estaban enfermos de diabetes un proceso idéntico al de la retinopatía que sufren los enfermos diabéticos. "Sabíamos que los altos niveles de azúcar en sangre desencadenan una alteración en el ojo que hace que proliferen los vasos sanguíneos de tal modo que acaban dañando la retina y provocando su desprendimiento. El proceso era conocido, pero no el mecanismo desencadenante", explica Fátima Bosch.

Jesús Ruberte, profesor de Anatomía de la Facultad de Veterinaria y jefe de la unidad de Análisis Morfológico del CBATEG, añade: "Se sospechaba que el factor de crecimiento IGF-1 podía ser un candidato claro, de modo que creamos un ratón transgénico capaz de sobreexpresar este factor en su sistema ocular. El resultado es de una claridad espectacular: al alcanzar un nivel elevado de ese



Fátima Bosch, en el centro, junto a Ana Pujol (derecha) y Aina Magdaleno. Detrás, Jesús Ruberte y Ana Arboix.

10.000 ratones transgénicos

El Centro de Biotecnología Animal y Terapia Génica, que dirige Fátima Bosch, estrenó en octubre en el campus de la Universidad Autónoma un moderno edificio de cinco plantas en el que se han invertido 10 millones de euros. Especializado en el estudio de la fisiopatología de las enfermedades metabólicas, y particularmente la diabetes, tiene como principal divisa un ejército de 10.000 ratones transgénicos y un gran capital acumulado en forma de conocimiento científico sobre los mecanismos moleculares que intervienen en estas

enfermedades y el desarrollo de distintos vectores para introducir en las células los genes que se quieren expresar. También tiene una "clínica del ratón", con tres unidades —metabólica, morfológica y patológica—, que se ofrece a diferentes equipos de investigación.

El componente femenino es muy notorio en el equipo de sesenta investigadores y técnicos que trabajan en este centro con clara voluntad pluridisciplinaria. Ana Pujol, Ana Arboix y Aina Magdaleno son el alma de la unidad

de ratones transgénicos. Pedro Otaegui dirige con gran celo el estabulario, una pieza especialmente delicada. Justo ahora están terminando la costosa operación de traspasar todas las colonias del antiguo estabulario al construido en el moderno edificio. Para ello han tenido que hacer crecer una generación de madres totalmente libres de patógenos y transferirles, una a una, el embrión de los preciados ratones modificados genéticamente. El CBATEG desarrolla en estos momentos más de treinta proyectos de investigación.

Instituto de Salud Carlos III, de la Fundación Maratón de TV-3 y de la Fundación Europea para el Estudio de la Diabetes, se ha publicado en el último número de la revista *The Journal of Clinical Investigation*.

Queda claro que el IGF-1 juega un papel determinante. ¿Pero es el único factor desencadenante? "Se partía de la hipótesis de que los altos niveles de azúcar en sangre provocaban la rotura de la barrera hematorriniana y ello permitía que el factor de crecimiento IGF-1 presente en la sangre penetrara en la retina y desencadenaba la proliferación de nuevos san-

guineos. Pero nuestros ratones no tienen niveles elevados de azúcar en sangre, y a pesar de ello, hemos logrado que el ojo produzca el factor de crecimiento y desencadene el proceso típico de la retinopatía.

Luego queda claro que el desencadenante es este factor y que se produce en el interior del ojo".

La descripción de este mecanismo es importante porque permitirá abordar nuevas terapias. La mayoría de los diabéticos comienza a sufrir retinopatía aproximadamente a los veinte años de haber sido diagnosticados y la mitad de ellos acaba sufriendo una retinopatía proliferativa, que es la forma más grave porque conduce a la ceguera.

La experiencia clínica indica que, tarde o temprano, todos los pacientes llegarían a desarrollar retinopatía diabética si vivieran muchos años. Teniendo en cuenta que la mejora en el tratamiento con insulina sintética ha prolongado la esperanza de vida de los diabéticos, cuanto más se alargue la supervivencia, mayores son las probabilidades de sufrir las secuelas. De ahí la importancia de poder disponer de una terapia específica.

En estos momentos, los tratamientos disponibles para la retinopatía —la fotocoagulación de la retina mediante rayos láser y la vitrectomía— son invasivos y meramente paliativos. Pueden retrasar el proceso, pero no detenerlo. "El desarrollo de terapias más efectivas exige dos requisitos: conocer mejor los mecanismos que intervienen y desarrollar modelos animales en los que poder experimentar nuevas aproximaciones terapéuticas", resume Fátima Bosch.

En esa carrera está el equipo de Fátima Bosch: "De momento, hemos conseguido un animal que es un excelente modelo de experimentación para probar nuevos medicamentos. Se trata de experimentar mecanismos que bloqueen la proliferación de vasos sanguíneos desde el primer momento".

Pero los investigadores del Centro de Biotecnología Animal apuntan más lejos: apuntan a la terapia génica. Si han sido capaces de que el ojo de un ratón no diabético llegue a sobreexpresar el factor que en los diabéticos desencadena la retinopatía, ¿por qué no buscar la modificación genética capaz de inhibir ese factor? Ahí intervienen Assumpció Bosch y Virginia Haugiot con sus vectores. Estas investigadoras están probando la forma más idónea de penetrar en la célula para producir la modificación genética deseada. Ahora trabajan con vectores virales que introducen en el ojo del ratoncillo diferentes factores antiangiogénicos, es decir, factores capaces de detener el proceso de proliferación vascular que daña la retina. Pero ése es ya material del próximo capítulo.