

## "La terapia génica nos podría ayudar a tratar a la vez el hígado graso, la resistencia a la insulina y la obesidad"

ENTREVISTA A **ESTEFANÍA CASAÑA** Y A **FÀTIMA BOSCH**, RESPONSABLES DE UN ESTUDIO SOBRE LA TERAPIA GÉNICA PARA CONTRARRESTAR LA OBESIDAD Y LA RESISTENCIA A LA INSULINA, QUE SE HA LLEVADO A CABO EN EL CENTRO DE BIOTECNOLOGÍA ANIMAL Y TERAPIA GÉNICA (CBATEG) DE LA UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA (UAB)

*El grupo de investigación en terapia génica protagonista de estas páginas, logró hace años que unos perros con diabetes tipo 1 prescindiesen de la insulina. En 2022 presentaron un tratamiento génico en ratones obesos, con el que estos animales han perdido peso y mejorado tanto resistencia a la insulina como hígado graso.*

Por **MANEL TORREJÓN**

**F**àtima Bosch, directora del Centro de Biotecnología Animal y Terapia Génica (CBATEG), es pionera en España en terapias génicas, que tratan las enfermedades con la introducción de genes terapéuticos en el organismo. Su grupo de investigación, integrado en CIBERDEM, obtuvo un enorme éxito hace unos años con una terapia génica en perros con diabetes tipo 1, que logró que los animales prescindiesen de la insulina durante el resto de su vida. La gran novedad que presentaron en 2022, con el impulso de las doctoras Estefanía Casaña y Verónica Jiménez, es un tratamiento génico en ratones obesos que ha conseguido que pierdan peso, y que mejoren tanto la resistencia a la insulina como el hígado graso.

La terapia génica, que se utiliza en enfermedades raras, en cáncer y que ha sido la base de algunas vacunas de la COVID-19, se basa en la utilización de los llamados *vectores virales* como vehículos para la transferencia génica. Se trata de virus a los que se extraen los genes virales y se les introducen genes terapéuticos. Por decirlo de algún modo, los vectores virales *infectan* las células y les transfieren los genes terapéuticos.

**En 2018 nos explicaron en este mismo espacio los logros de su grupo de investigación con la terapia génica. Nos dijeron cómo habían contrarrestado la hiperglucemia en perros con diabetes tipo 1; cómo se había regenerado el páncreas en rato-**

**nes con diabetes tipo 1 y cómo se había facilitado la pérdida de peso y mejorado la sensibilidad a la insulina en ratones con diabetes tipo 2. ¿Qué novedades hay tras todo este tiempo?**

En marzo del 2020, los resultados de las dos líneas de investigación sobre la diabetes tipo 1 se transfirieron desde la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) a la nueva empresa estadounidense de terapia génica Kriya Therapeutics. Se trata de un muy buen acuerdo de licencia desde una universidad española. Kriya Tx, una empresa puntera, ha obtenido desde 2020 fondos por valor de 450 millones de dólares para su actividad en el desarrollo de terapias génicas para enfermedades de alta prevalencia. Uno de sus objetivos es desarrollar fármacos más eficaces con los que poder tratar a los pacientes de diabetes tipo 1 en los próximos años.

### **¡Felicidades!**

Gracias. Nos hubiera gustado seguir y desarrollar estas terapias génicas para diabetes tipo 1 desde Barcelona. Pero hacía falta un volumen de recursos del que no disponíamos. En todo caso, seguimos participando en la evolución de todo el conocimiento que transferimos a Kriya Tx. Así, estamos en su consejo científico [Fàtima Bosch es miembro] y tenemos reuniones periódicas con el equipo de la empresa.

### **¿Qué investigaciones están haciendo ahora?**

Nos hemos centrado en el estudio de nuevas aproximaciones de terapia génica para contrarrestar el hígado graso, la diabetes tipo 2 y la obesidad. Para avanzar en el desarrollo de estas nuevas terapias y facilitar la obtención de fondos, desde la UAB se ha impulsado la creación de una nueva empresa de terapia génica. En los próximos años esperamos poder llegar a la clínica, pero será más complicado, ya que se trata de enfermedades de alta prevalencia. La terapia génica se está aplicando mayoritariamente en el tratamiento de enfermedades raras muy graves.

**En 2013 nos dieron la buena noticia de que unos perros con diabetes tipo 1 tratados con terapia génica, habían logrado prescindir de la insulina cuatro años después de las inyecciones de los genes terapéuticos. Cuatro años más tarde (es decir, ocho años después de las inyecciones), los animales**

**segúan curados. Hace casi 10 años que sabemos que la terapia génica da resultados en perros con diabetes y que, por tanto, es una aproximación con mucho futuro.**

Creemos que sí. De hecho, a los 9 años de edad de los perros, su músculo esquelético aún expresaba los genes terapéuticos. La durabilidad de la expresión de la terapia nos ha dado información muy importante sobre su eficacia y seguridad.

### **¿Qué están investigando ahora?**

En los últimos años, nos hemos centrado en el desarrollo de nuevas aproximaciones de terapia génica para la diabetes tipo 2. En 2022 hemos publicado el artículo *AAV-mediated BMP7 gene therapy counteracts insulin resistance and obesity*, en una revista de la Sociedad Americana de Terapia Génica. En nuestro grupo hemos buscado genes terapéuticos para contrarrestar la resistencia a la insulina, la obesidad y el hígado graso. En esta publicación, el gen elegido ha sido el del BMP7 (proteína morfogenética ósea 7). La idea es que haya una sola administración del vector terapéutico que permite expresar este gen en adultos a largo plazo. Los beneficios de este tratamiento no se limitarían al hígado, y se extenderían a todo el organismo, con impacto en el tejido adiposo.

### **¿Cuál es el mecanismo de este tratamiento?**

El hígado manipulado genéticamente secreta la proteína BMP7 a la circulación sanguínea, y así puede actuar en todo el organismo. Hemos demostrado, en ratones a los que se ha administrado una dieta alta en lípidos, que esta terapia génica reduce la obesidad a largo plazo. En el tejido adiposo, el efecto es de reducción de las grasas acumuladas. A nivel hepático, disminuye también la acumulación de los lípidos, mejorando el hígado graso. Todo ello resulta en la normalización de la sensibilidad a la insulina en los animales tratados con terapia génica.

**Obesidad, resistencia a la insulina e hígado graso. Son problemas que están muy extendidos y que coexisten en muchos pacientes.**

Todas estas alteraciones están muy interrelacionadas entre ellas: obesidad, inflamación del tejido adiposo, hígado graso, resistencia a la insulina... Por eso es tan importante poder revertir el problema en su globalidad.

**Han hecho el estudio con ratones. ¿Cuál es el siguiente paso?**

**SE HA DEMOSTRADO QUE LA TERAPIA GÉNICA REDUCE LA OBESIDAD A LARGO PLAZO EN RATONES A LOS QUE SE HA ADMINISTRADO UNA DIETA ALTA EN GRASAS. ADEMÁS, LA SENSIBILIDAD A LA INSULINA SE NORMALIZA Y EL HÍGADO GRASO MEJORA**

**LA COMPAÑÍA ESTADOUNIDENSE KRIYA TX HA OBTENIDO LA LICENCIA DE LAS DOS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN SOBRE DIABETES TIPO 1 DE ESTE GRUPO CON SEDE EN BARCELONA. ESTA EMPRESA, QUE HA OBTENIDO 450 MILLONES DE DÓLARES DESDE 2020, ESTÁ DESARROLLANDO TERAPIAS GÉNICAS PARA ENFERMEDADES DE ALTA PREVALENCIA**



Sería interesante poder realizar una investigación en modelos animales grandes para poder demostrar que la terapia génica funciona y es segura, como un paso previo a su posible aplicación clínica.

**Hace cuatro años nos dijeron que el gran reto es conseguir que la terapia génica mejore los resultados de los fármacos actuales. En otras palabras, que estos nuevos tratamientos permitan una regulación mucho mejor de la sensibilidad a la insulina.**

Las terapias actuales no funcionan en determinados grupos de población. De este modo, hay pacientes de diabetes tipo 2 que no responden bien a los tratamientos ahora disponibles. La terapia génica podría representar una nueva alternativa terapéutica para estos pacientes.

**LA FORMA MÁS GRAVE DE LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICA SE PODRÍA BENEFICIAR MUCHO DE LAS NUEVAS TERAPIAS GÉNICAS, YA QUE LOS TRATAMIENTOS ACTUALES NO SON EFECTIVOS**

**¿Qué casos se pueden beneficiar más de la terapia génica?**

La forma más grave de la enfermedad del hígado graso no alcohólica necesita un mejor tratamiento, ya que actualmente no existe una terapia efectiva. En ratones hemos inducido una obesidad temprana, y hemos comprobado la reversión del hígado graso cuando la obesidad y la fibrosis están más instaladas, utilizando otra aproximación de terapia génica. Los resultados de esta investigación sobre la esteatohepatitis no alcohólica, que conocemos por las siglas en inglés NASH, los

divulgamos en un artículo publicado en 2018 en *Embo Molecular Medicine*.

**Estamos hablando de diabetes, pero la terapia génica se puede aplicar a todo tipo de problemas de salud, ¿no es así?**

Las terapias génicas nacieron para curar las enfermedades raras. Pero su aplicación está siendo mucho más amplia. La terapia génica ha sido clave, por ejemplo, en las vacunas basadas en vectores adenovirales [las de AstraZeneca y Janssen] o en RNA terapéutico [las de Moderna y Pfizer-BioNTech] para la prevención de la COVID-19. Para tratar el cáncer, lo que se hace es coger células del paciente, se manipulan genéticamente *ex vivo* y se vuelven a introducir en el paciente, como por ejemplo se hace con la terapia con CAR T-cells.

**Con los tratamientos de terapia génica que ustedes investigan, ¿se altera la genética del organismo?**

No. Los vectores que utilizamos –vectores virales adeno-asociados– no se integran en el genoma, pero permiten la expresión del gen de interés a largo plazo si la célula manipulada no se divide. Así, en el estudio de terapia génica con perros de hace unos años, en que se manipuló el músculo esquelético, se observó expresión del gen terapéutico a lo largo de todos los años de seguimiento (más de 8), tras una única administración del vector. ●



## ¿Sabías que la diabetes tipo 2 puede afectar a varios órganos de nuestro cuerpo? "Interconectados", el cortometraje que da respuesta a esta interconexión

*La diabetes es una enfermedad crónica y silente que se caracteriza por provocar cuadros de hiperglucemia, es decir, altos niveles de azúcar o glucosa en sangre. Sin embargo, también es una afección que puede tener impacto en otros órganos, ya que existe una interconexión entre los sistemas metabólico, cardiovascular y renal en la diabetes tipo 2 (DM2).*

Esta interrelación ocasiona que, si uno de estos sistemas funciona mal, se genere o acelere el mal funcionamiento de los demás. Por ejemplo, tener esta condición eleva al doble la posibilidad de padecer un evento cardiovascular<sup>1,2</sup>.

En este sentido, una de las mejores decisiones que se pueden tomar es conocer más acerca de la diabetes y sus riesgos para poder prevenir estas complicaciones. Al tomar conciencia de esta interconexión las personas pueden empezar a controlar la diabetes y mejorar su calidad de vida. Una vez más, la buena información es el mejor aliado.

Te invitamos a ver el documental "Interconectados", que habla sobre la Diabetes. El cortometraje producido por la Alianza de Boehringer

Ingelheim y Lilly con el aval social de la Federación Española de Diabetes, cuenta en 30 minutos y de forma visual, cómo la DM2 está interrelacionada con otros sistemas del cuerpo humano.

El protagonista de este cortometraje, Ramiro, tiene 64 años y es un entrañable portero de un edificio de Madrid. Tras más de 40 años dedicado al cuidado del resto de vecinos, su hijo le prepara una fiesta sorpresa en la que todos puedan agradecerle su dedicación a la comunidad. Cada uno de sus vecinos dedica unas palabras de agradecimiento a Ramiro para crear una vídeo sorpresa.

En España más de 6,6 millones de personas tienen diabetes<sup>4</sup>, de los cuales se considera que cerca de 2 millones de pacientes aún no están diagnosticados<sup>5</sup>. Como en la vida misma, los vecinos de "Interconectados" tienen distintas relaciones con la DM2, ya sea como pacientes, cuidadores o bien como sanitarios, por lo que a raíz de sus historias te adentrarás en las distintas versiones de cómo cuidar esta enfermedad.

Inspirado en experiencias reales de personas con diabetes, "Interconectados" pretende ayudar a prevenir las complicaciones asociadas a esta enfermedad, que se sitúa entre las 10 principales causas de muerte<sup>3</sup> en el mundo. ¿Cómo lo hace? Invitando a la persona con DM2 a implicarse en su control y cuidado y en la adopción de hábitos más saludables.

Y, ahora, justo después de tu almuerzo cardiosaludable o después de tu actividad física diaria, es el momento de que te acomodes y disfrutes de este documental. Escanea el código QR y disfruta de esta pieza que fue premiada en los Publifestival a la mejor eficacia en campaña integrada. Un cortometraje de gran valor para las organizaciones de pacientes a la hora de explicar la interconexión entre los órganos y la DM2. ●



### Referencias:

1. Sarwar, N., Gao, P., Kondapally Seshasai, S. R., Gobin, R., Kaptoge, S., Di Angelantonio, E., ... Wormser, D. (2010). Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *The Lancet*, 375(9733), 2215-2222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9).
2. Seshasai S, et al Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011 Mar 3; 364(9):829-841. doi: 10.1056/NEJMoa1008862
3. IDF Diabetes Atlas 2019 (9ª edición). International Diabetes Federation.
4. Dato extraído al aplicar una prevalencia del 13,8% en DM2 sobre las cifras de población del INE. El dato de prevalencia aparece en Soriguer, F., Goday, A., Bosch-Comas, A., Bordiú, E., Calle-Pascual, A., Carmena, R., ... Vendrell, J. (2012). Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetologia*, 55(1), 88-93. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2336-9>
5. El estudio Di@bet.es, ¿y ahora qué? (elsevier.es), realizado por el Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM) y el Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Ciencia e Innovación), en colaboración con la Sociedad Española de Diabetes (SED) y la Federación Española de Diabetes (FED).

