

# “Esperamos que los **genes** terapéuticos mejoren los **tratamientos actuales**”

ENTREVISTA A **FÀTIMA BOSCH**, DIRECTORA DEL CENTRO DE BIOTECNOLOGÍA ANIMAL Y TERAPIA GÉNICA (CBATEG) Y RESPONSABLE DE UN GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN TERAPIA GÉNICA PARA ENFERMEDADES METABÓLICAS. Por **MANEL TORREJÓN**

**F**àtima Bosch (Espolla, Girona, 1957), es una pionera de las investigaciones en terapia génica para tratar y curar la diabetes. Escribimos “tratar y curar”, pero Bosch es prudente y prefiere ceñirse al concepto *tratamiento*. “La terapia génica para regenerar el páncreas, que ya ha sido probada con éxito en ratones, podría curar la diabetes tipo 1. Pero, en otros casos, ya veremos qué resultados conseguiremos. El objetivo es mejorar los beneficios de los tratamientos actuales”.

En 2013, su grupo saltó a los titulares de prensa al haber logrado que unos perros con diabetes tipo 1 que habían sido tratados con terapia génica, lograsen 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 seguían curados. Durante todo este tiempo, no han dejado de avanzar para dar con la manera de que pacientes humanos se beneficien de la terapia génica que evita la hiperglucemia de la diabetes tipo 1.

Recientemente han logrado que funcione en ratones la terapia génica que se pretende emplear en humanos más adelante. Y justo ahora están aplicando esta técnica en perros de laboratorio.

Fàtima Bosch se contó a principios de los 90 entre los precursores en España de la terapia génica, que consiste en introducir genes terapéuticos en un animal para avanzar en el tratamiento de enfermedades. Bosch trajo aquí su saber hacer en vectores virales, que son unos virus a los que se extraen los genes virales y se les introducen los llamados *genes terapéuticos*. Los vectores virales *infectan* las células con los genes terapéuticos.

Hace cinco años, su equipo hizo un anuncio que causó mucho optimismo. Habían logrado curar la diabetes tipo 1 a perros de la raza Beagle, que habían sido inyectados cuatro años



**“La terapia génica para la diabetes no se percibe como prioritaria, porque ya hay medicamentos que funcionan muy bien. El desafío de esta terapia es lograr que mejore los resultados de los fármacos actuales”**

**antes con genes terapéuticos. Durante este tiempo, han perfeccionado la terapia con vistas a poderla emplear en personas en un futuro próximo. ¿En qué momento se encuentra la investigación?**

Antes que nada, destacar que los perros objeto de aquel estudio, fueron analizados al cabo de otros cuatro años más, es decir, ocho años después de las inyecciones, y seguían prescindiendo de la administración de insulina.

**Excelente noticia.**

Sí, lo es. Y seguimos avanzando. En el estudio que realizamos con perros hace años, se habían utilizado dos vectores virales para transferir al músculo esquelético de los animales sendos genes, el gen de la insulina y el gen de la glucoquinasa [enzima que regula la captación de glucosa por los músculos]. Ahora hemos logrado, en ratones, transferir esos dos genes a través de un solo vector viral, y no de dos.

**¿Vectores virales?**

Los vectores virales derivan de virus no patogénicos, es decir, que no pueden causar ninguna enfermedad, ni en humanos ni en animales. A estos virus se les han eliminado sus genes, y se les han introducido los genes terapéuticos, en nuestro caso los mencionados genes de la insulina y de la glucoquinasa.

**¿Podemos decir que los vectores virales son unos vehículos que transportan un fármaco o un gen terapéutico de forma directa a las células?**

Así es. Los vectores virales pueden funcionar como vehículos para transferir un gen de interés. Se trata de unos vehículos muy seguros, que permiten la expresión de los genes terapéuticos a largo plazo.

**Decía usted que los dos genes terapéuticos que consiguieron que los perros dejaran de ser insulino dependientes, ahora van a ‘viajar’ en un mismo vector viral. ¿Por qué es tan importante esa coexistencia en un mismo vector?**

En el anterior estudio, inyectábamos al mismo tiempo dos vectores, cada uno de ellos transportando un gen diferente [insulina y glucoquinasa]. Si el tratamiento lo llevamos a cabo con un solo vector viral, reducimos costes, nos aseguramos de que los dos genes lleguen a la misma célula, y esperamos que facilitemos la aprobación en el futuro por las agencias regulatorias del medicamento.

**¿Cuál es el gran reto de llevar esos dos genes en un solo vector viral?**

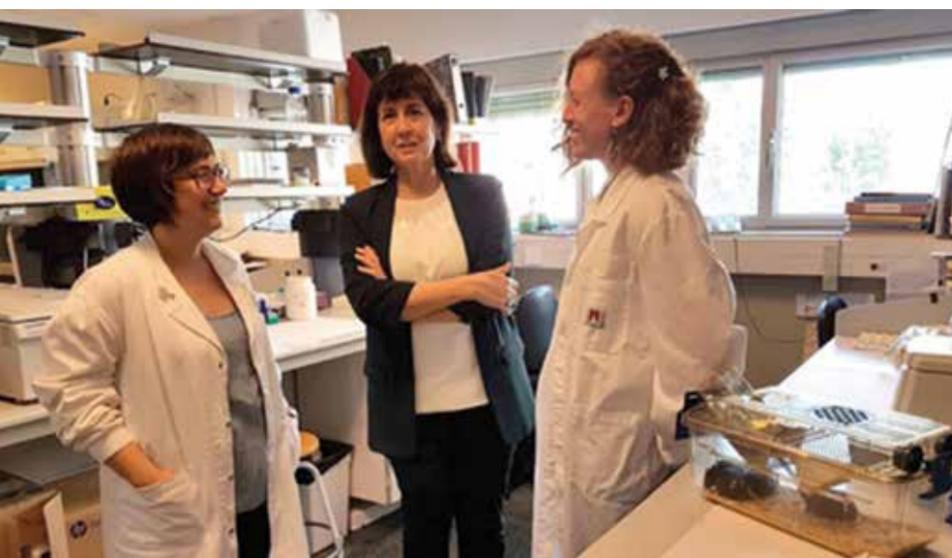
El vector viral es pequeño. Y los genes son grandes. Es una labor de ingeniería. En ratones ha funcionado. Y ahora hemos comenzado la fase de investigación de estos vectores virales en perros diabéticos.

**La terapia génica parece ser un campo muy prometedor, así que entendemos que hay muchos otros grupos trabajando en este terreno...**

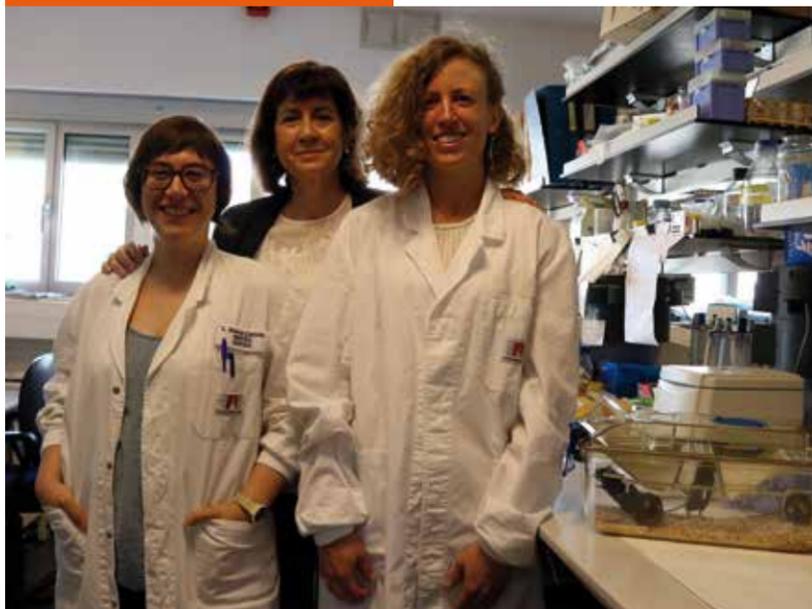
En diabetes, nuestro grupo de terapia génica es uno de los pocos del mundo. Pero hay que poner las cosas en contexto. La terapia génica no se percibe como prioritaria, porque ya hay medicamentos que funcionan muy bien. El desafío que tenemos por delante es lograr que la terapia génica mejore los resultados de los fármacos actuales. Debe demostrar que contribuye a una regulación mucho mejor de la glucosa. Una buena noticia es que cada vez más médicos entienden que la terapia génica no es peligrosa. Y sabemos que las terapias actuales no funcionan en determinados grupos de población. Así, hay pacientes de diabetes tipo 2 que no responden bien a los tratamientos ahora disponibles. La terapia génica, precisamente, facilita muchas aproximaciones diferentes al problema.

**¿Qué consiguen los genes de la insulina y de la glucoquinasa cuando alcanzan las células de los animales que han estudiado?**

Cuando ambos genes actúan al mismo tiempo, funcionan como un sensor de glucosa, de modo que se consigue una regulación automática de la captación de la glucosa de la sangre y se evitan



**Fàtima Bosch es precursora en España en la terapia génica, que consiste en introducir genes terapéuticos en un animal para avanzar en el tratamiento de enfermedades**



los excesos de glucosa asociados a la enfermedad. El músculo capta más glucosa y libera un poco de insulina.

**En la diabetes tipo 1, esta misma terapia génica les ha permitido regenerar el páncreas de ratones.**

Los genes terapéuticos administrados directamente al páncreas *in vivo*, desencadenan mecanismos de regeneración de la masa de células beta productoras de insulina, que podrían ser clave si hay un diagnóstico precoz de la enfermedad.

**La terapia génica debe demostrar que consigue mejores resultados que los tratamientos actuales. Pero lo cierto es que su grupo curó a perros. ¿Podremos curar?**

La terapia génica para regenerar el páncreas endocrino, podría curar la diabetes tipo 1, aunque aún faltan muchos estudios. En otros casos, ya veremos. Somos muy prudentes. Prefiero hablar de *tratamiento*, y no de *curación*.

**¿Qué otras líneas de trabajo desarrollan con la terapia génica en el ámbito de la diabetes?**

Hemos introducido el gen terapéutico FGF21 en ratones obesos y resistentes a la insulina, que han experimentado una notable pérdida de peso y un incremento en la sensibilidad a la insulina al cabo de 18 meses del tratamiento. Recordemos que la obesidad es un gran factor de riesgo de la diabetes.

**Para recapitular, vemos que con terapia génica su grupo puede abordar la diabetes tipo 1 de dos maneras (regeneración del páncreas 'in vivo' y el control de la glucosa de los perros que tenían hiperglucemia) y la diabetes tipo 2 de una manera (terapia contra la obesidad y la resistencia a la insulina).**

Así es. Un vector viral puede transportar muchos tipos de genes terapéuticos. Así, en perros con diabetes tipo 1 hemos contrarrestado su hiperglucemia; en ratones con diabetes tipo 2 y obesidad, hemos facilitado la pérdida de peso y

mejorado la sensibilidad a la insulina; y en ratones con diabetes tipo 1, hemos regenerado el páncreas, que podría representar la mejor intervención para abordar este tipo de diabetes.

**Explíquenos por favor las líneas de investigación en enfermedades raras neurodegenerativas.**

Hay que decir que las terapias génicas están obteniendo muy buenos resultados en el tratamiento de algunas enfermedades raras. Hace años que en nuestro grupo también dedicamos esfuerzos a unas patologías muy graves, las mucopolisacaridosis (MPSs). Quienes las padecen mueren en la segunda década de vida. Un padre con una hija afectada nos convenció para emprender este camino. Hemos investigado varias aproximaciones de terapia génica para varias MPSs, y ahora estamos ya en la fase clínica para MPSIIIA [Mucopolisacaridosis tipo IIIA], trabajando junto a los laboratorios Esteve, dentro de un *partenariado* [trabajo conjunto] público-privado Universitat Autònoma de Barcelona/Esteve.

Gracias a esta investigación, hemos adquirido un valioso saber hacer. Tenemos mejores conocimientos, por ejemplo, sobre los requerimientos de las agencias reguladoras para poder hacer avanzar un proyecto de terapia génica desde los estudios preclínicos en modelos animales, a posibles ensayos futuros en pacientes. ●

**CINCO PERROS QUE NOS HICIERON SOÑAR**

En 2013, el grupo dirigido por Bosch divulgó que cinco perros que habían recibido terapia génica en una sola sesión, cuatro años antes, estaban en perfecto estado y ya no necesitaban insulina. Los animales mostraban un buen control glucémico y no habían padecido episodios de hipoglucemia (baja la glucosa en sangre a niveles de riesgo), ni tan solo tras hacer actividad física. La terapia era muy poco invasiva: una sesión de varias inyecciones en el músculo de las patas traseras del animal, mediante agujas similares a las de los salones de estética.

**“En perros con diabetes tipo 1 hemos contrarrestado su hiperglucemia; en ratones con diabetes tipo 2 y obesidad, hemos facilitado la pérdida de peso y mejorado la sensibilidad a la insulina; y en ratones con diabetes tipo 1 hemos regenerado el páncreas, que podría representar la mejor intervención para abordar este tipo de diabetes”**