

ENTREVISTA AL DR. **JOAN J. GUINOVART**, DIRECTOR DE UN GRUPO DE INVESTIGACIÓN SOBRE EL METABOLISMO DEL GLUCÓGENO EN EL INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE BARCELONA (IRB BARCELONA)

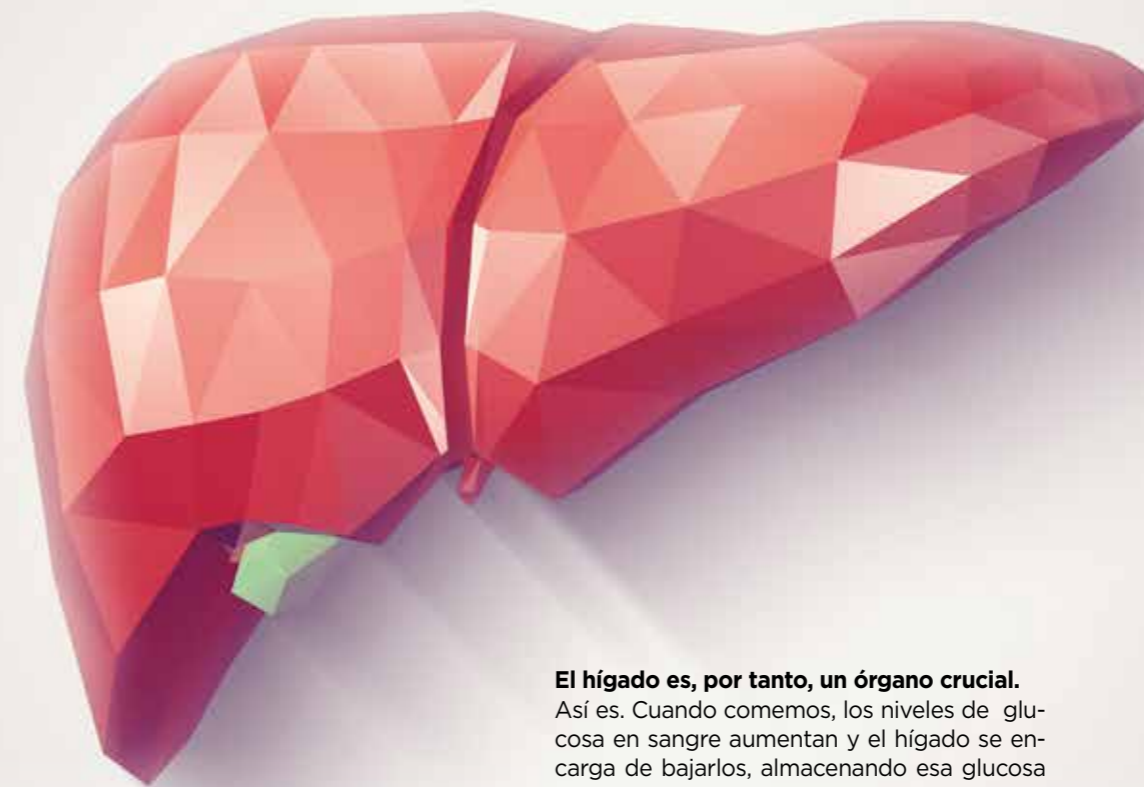
"Un hígado con mucho glucógeno previene la obesidad"

El doctor Joan J. Guinovart dirige un grupo en el Instituto de Investigación Biomédica de Barcelona (IRB Barcelona), que se integra en el Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas (CIBERDEM). Su equipo investiga acerca del metabolismo del glucógeno –los diabéticos tienen dificultades para almacenar la glucosa en forma de glucógeno, por lo que aquella se queda en la sangre– y de la enfermedad de Lafora, provocada por la acumulación anormal de glucógeno en el cerebro. Su investigación más reciente sobre el glucógeno, en ratones, abre la puerta a un mejor control de la obesidad, uno de los grandes factores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2. Los ratones con valores más altos de glucógeno en el hígado, muestran menos apetito y engordan menos cuando se les ofrece una dieta rica en grasas. Además, controlan mejor los niveles de glucosa en la sangre.

Por **MANEL TORREJÓN**



"SE ESTÁN REALIZANDO GRANDES ESFUERZOS PARA DAR CON UNA SOLUCIÓN PARA LA DIABETES. PERO EL RETO ES MUY COMPLICADO, PORQUE SE TRATA DE ENCONTRAR UN TRATAMIENTO MEJOR QUE LA INSULINA"



El hígado es, por tanto, un órgano crucial.

Así es. Cuando comemos, los niveles de glucosa en sangre aumentan y el hígado se encarga de bajarlos, almacenando esa glucosa en forma de glucógeno, que puede alcanzar niveles del 6%-8% del peso total del órgano. Cuando dormimos, el hígado libera poco a poco glucosa del glucógeno. Este proceso tiene un papel clave a la hora de asegurar la disponibilidad de glucosa a lo largo de la noche. El hígado puede tener el glucógeno a cero, que es lo que ocurriría tras un día sin comer.

Su tesis doctoral abordó el metabolismo del glucógeno. Desde entonces, usted no ha dejado de estudiar estos almacenes de glucosa del organismo, que son clave para un mejor conocimiento de la diabetes.

Nuestro grupo de investigación es experto en la relación entre la acumulación de glucógeno y la diabetes. Si no acumulas glucógeno a partir de la glucosa, ésta se queda en la sangre y generas hiperglucemia.

Hemos estudiado el hígado, el músculo y también el cerebro. El glucógeno del hígado puede representar hasta el 8% del peso total de este órgano. En el caso del músculo, el glucógeno no representa más del 1% del peso total. Y, cuando se trata del cerebro, no pasa del 0,1%.

El hígado pone todo el glucógeno que guarda al servicio del conjunto del organismo, y lo libera en forma de glucosa a la sangre siempre que hace falta. Uno de los grandes demandantes de esa glucosa es el cerebro, que acumula muy poco glucógeno. De hecho, un exceso de glucógeno en el cerebro puede derivar en procesos de neurodegeneración. Los músculos utilizan el glucógeno que almacenan para cuando la actividad muscular lo requiere.

Por lo que dice su investigación, un hígado con mucho glucógeno puede ser positivo para prevenir diabetes y obesidad, ¿no es así?

En nuestro estudio, conseguimos ratones con mayor capacidad de acumular glucógeno a través de la manipulación genética. Comprobamos que estos animales, frente a una dieta rica en grasas, tendían a comer menos y no engordaban tanto como los ratones con niveles más bajos de glucógeno. Éstos últimos comían más de esa dieta rica en grasas y se volvían muyobesos.

Concluimos que un hígado equipado con más glucógeno, informa al cerebro de esa alta acumulación, a lo que el cerebro reacciona dando órdenes de no comer más. Si cortábamos el nervio que comunica el hígado con el cerebro, ese efecto se pierde, y el ratón con excedente de glucógeno pasa a comer igual que el ratón con un nivel de glucógeno normal.

"SABEMOS QUE LOS RATONES CON VALORES ELEVADOS DE GLUCÓGENO EN EL HÍGADO, TIENEN UNA MENOR RESISTENCIA A LA INSULINA. ES DECIR, NECESITAN MENOS INSULINA Y NO TIENEN TANTO RIESGO DE DESARROLLAR DIABETES"



menos insulina y no tienen tanto riesgo de desarrollar diabetes. Veremos si estos beneficios se pueden extrapolar a humanos.

Ha mencionado antes el cerebro, y sus menores necesidades de acumular glucógeno.

El cerebro no está preparado para almacenar grandes cantidades de glucógeno. La glucosa que necesita la obtiene del hígado. Cuando el cerebro acumula glucógeno en exceso, hacemos frente a enfermedades como la de Lafora.

En los últimos años, han estudiado el cimiento sobre el que se edifica el glucógeno: la proteína de la glucogenina...

En el ámbito de la investigación, cuando intentas entender una enfermedad, te adentras en caminos que te llevan a lugares que no te esperas. Nuestro grupo de trabajo siempre ha querido averiguar por qué las personas con diabetes no pueden almacenar la glucosa en forma de glucógeno con normalidad. Una buena manera de estudiar cómo funciona un mecanismo es alterarlo y observar las consecuencias. Así que, para manipular la acumulación de glucógeno, nos fijamos en la glucogenina, que es un *cimiento* sobre el que se *construye* el glucógeno. Pensamos que, si elimináramos esa base, no se formaría glucógeno y sería un buen modelo de lo que ocurre en la diabetes. Y pasó justamente lo contrario: se generó más glucógeno de lo normal en corazón y músculo.

Los ratones sin glucogenina presentaban problemas musculares y de corazón, como los pacientes de la enfermedad por acumulación de glucógeno tipo XV, que recientemente se ha comprobado que tampoco tienen glucogenina. Así hemos obtenido un modelo muy útil para estudiar esta enfermedad rara, que apenas afecta a unas decenas de personas en todo el mundo.

¿Qué momento vivimos en la investigación sobre la diabetes?

Vivimos un momento de ebullición. Se trabaja muy activamente para dar con una solución para la diabetes, pero el reto es muy complicado, porque se trata de encontrar un tratamiento mejor que la insulina.

La insulina, puesta a disposición de las personas con diabetes hace casi un siglo, es un tratamiento difícil de superar...

Por tanto, ¿la idea sería que el glucógeno del hígado esté siempre en los niveles más altos posibles?

Lo importante es que los niveles de glucógeno en el hígado no se agoten por completo y que mantengan un cierto nivel.

Para conseguir ese objetivo, entendemos que hay que trabajar la dieta. ¿Fármacos también?

Sí. Queremos encontrar moléculas [fármacos] y combinaciones de alimentos que puedan mantener altos los niveles de glucógeno durante más tiempo. Por supuesto, es fundamental no dejar de hacer ingestas durante demasiadas horas.

Sabemos que los ratones con valores más elevados de glucógeno, tienen una menor resistencia a la insulina. Es decir, necesitan

QUEREMOS ENCONTRAR FÁRMACOS Y COMBINACIONES DE ALIMENTOS QUE PUEDAN MANTENER ALTOS LOS NIVELES DE GLUCÓGENO DURANTE MÁS TIEMPO

La diabetes fue la primera enfermedad mortal para la cual la investigación halló una solución: la insulina. Antes de ese descubrimiento, tenías más probabilidades de sobrevivir con un cáncer que con una diabetes tipo 1. Podríamos decir que fue el primer medicamento *milagro*. El segundo medicamento mágico fue la penicilina, un antibiótico que salva millones de vidas.

¿En qué campos de investigación daremos con respuestas que marcarán la diferencia?

En la diabetes tipo 1, la medicina regenerativa será clave. En la diabetes tipo 2, necesitaremos más acciones de salud pública para reducir la incidencia, porque la primera respuesta seguirá siendo la misma: tenemos que comer mejor y hacer más actividad física. Por otra parte, aún nos falta mucho por saber sobre la diabetes tipo 2: sobre el papel del hígado, de la masa muscular, del tejido adiposo...

¿Qué nos falta por saber en diabetes tipo 1?

En diabetes tipo 1, nos preguntamos por qué se han destruido las células beta, qué incita al sistema inmune a dispararse en el pie. Y la otra gran pregunta es cómo las regeneramos.



Y, si lo conseguimos, cómo evitar que el sistema inmune las ataque de nuevo.

Aún no sabemos cómo funcionan muchos mecanismos, y seguramente hay piezas clave que aún no hemos descubierto. Cuando el conocimiento que tienes es incompleto, las soluciones que tiendes a dar son básicas y, por tanto, insuficientes. En todo lo que concierne a la diabetes, tenemos identificadas las grandes líneas, pero los detalles nos siguen resultando borrosos. ●

EL GLUCÓGENO, O CÓMO ALMACENAMOS GLUCOSA

“La glucosa que ingerimos suele estar en forma de almidón, como si fuese una cadena de eslabones. En el intestino, las anillas se sueltan y pasan a las sangre. En los tejidos, donde se almacenan como glucógeno, vuelven a formarse las cadenas. Ese almacenaje se realiza, sobre todo, en hígado y músculo. Por cada 100 unidades en hígado, hay 10 en músculo y una en el cerebro. En un organismo sano, la insulina da la orden de almacenar como glucógeno la glucosa cuando hay un exceso en sangre. Y da una segunda orden, consistente en que el cuerpo no recurra a las grasas, porque no hace falta si hay glucosa disponible. Tengamos en cuenta que los dos combustibles de nuestro organismo son la glucosa y las grasas. El glucógeno del hígado se libera como glucosa en la sangre cuando es necesario [cosa que no puede hacer el glucógeno del músculo, una reserva necesaria para correr en caso de peligro, para trabajar o para hacer deporte], lo que permite que podamos dormir ocho horas seguidas sin tener que hacer ninguna ingesta.

La cantidad de glucosa que podemos almacenar como glucógeno es limitada. Las anillas de glucosa que se almacenan como glucógeno son, como las monedas con las que compramos el pan o una revista en el kiosco, más

fáciles de *colocar*, pero pesan mucho y ocupan mucho espacio. Los lípidos, en cambio, son como los billetes de alta denominación, de 100 o 500 euros, más difíciles de colocar pero, en cambio, pesan menos y pueden llevarse encima más fácilmente. ¿Qué pasa cuando no cabe más glucógeno en el hígado? Pues que la glucosa se convierte en grasa y acaba almacenada en el tejido adiposo. Siguiendo con el símil de antes, si te dan demasiadas monedas, al final las tienes que cambiar por billetes (grasas). De ahí que un exceso de glucosa lleve al sobrepeso. El almacén de grasas, como podemos advertir en las personas obesas, es ilimitado.

¿Qué le ocurre al glucógeno de las personas con diabetes tipo 1? El mecanismo de acumulación de glucógeno no funciona bien. En la diabetes tipo 1, al no haber insulina los tejidos perciben falsamente que no hay glucosa y reaccionan para solucionar lo que sienten como una situación de ayuno. Y, así, el hígado fabrica glucosa a partir de proteínas, lo que agrava el problema, pues añade aún más glucosa a la sangre. Además se liberan ácidos grasos del tejido adiposo ya que éste percibe que no hay *monedas* y que, por tanto, debe poner en circulación los *billetes*”. ●