



"Buscamos un fármaco que mejore la resistencia a la insulina y potencie la función mitocondrial"

ENTREVISTA AL DOCTOR **ANTONIO ZORZANO**, CATEDRÁTICO DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA, COORDINADOR DE PROGRAMA DEL CIBERDEM, Y DIRECTOR DEL LABORATORIO DE ENFERMEDADES COMPLEJAS Y LA MITOCONDRIA DEL IRB BARCELONA.

Por **MANEL TORREJÓN**

"CON GENMEDICA APRENDIMOS QUE EL DESARROLLO DE UN FÁRMACO PARA TRATAR LA DIABETES EXCEDE DE LAS CAPACIDADES DE UNA EMPRESA BIOTECNOLÓGICA CON SEDE EN ESPAÑA"

El doctor Antonio Zorzano dirige un grupo de investigación que persigue dar con unas moléculas que contribuyan a evitar la resistencia a la insulina. La clave está en la activación de proteínas que favorecen la función de las mitocondrias y, en consecuencia, aumentan la salud de las células e impiden la generación de un ambiente proinflamatorio. Todos estos efectos previenen o revierten la resistencia a la insulina.

Zorzano y su equipo son grandes conocedores de los mecanismos involucrados en el desarrollo de la diabetes de tipo 2. Años

atrás, impulsó, como presidente del comité científico asesor, la empresa biotecnológica Genmedica, que desarrolló moléculas con capacidad para frenar el deterioro de la célula beta productora de la insulina en modelos animales. En su momento, fue el único ejemplo de firma biotecnológica establecida en España con una molécula en desarrollo clínico para tratar la diabetes.

Genmedica fue un ambicioso proyecto biotecnológico. El objetivo era crear un fármaco antidiabético que frenase la muerte de las células beta que producen insulina.

En los primeros ensayos generados en modelos celulares y en animales de experimentación, los resultados eran magníficos. Ésta era, y es, una investigación crucial en diabetes tipo 2, ya que una vez que se desarrolla la enfermedad, no se detiene el deterioro de la células beta aún en condiciones de tratamiento farmacológico. En definitiva, cuando consigamos frenar este proceso y mantener la funcionalidad de la célula beta del páncreas, habremos dado un paso muy importante. En la actualidad, no hay ningún fármaco en el mercado que lo consiga. Desafortunadamente, los estudios clínicos que se desarrollaron no tuvieron suficiente potencia como para demostrar un efecto en pacientes con diabetes de tipo 2. Así pues, la carrera continúa, y está abierta.

¿Qué aprendieron de este reto?

Aprendimos mucho de esta experiencia. Por un lado, aprendimos a seleccionar en cada momento la actividad más relevante que diera valor a la empresa y al proyecto. Por otro lado, generamos una red internacional de especialistas en el desarrollo de fármacos y en la clínica de la diabetes, de la que aprendimos realmente. También aprendimos que el desarrollo de un fármaco para el tratamiento de la diabetes excede de las capacidades de una empresa biotecnológica basada en España.

En paralelo, su grupo también puso esfuerzos en las mitocondrias de las células y en su influencia en la diabetes tipo 2. ¿En qué consiste este trabajo?

Hace años que investigamos la función de las mitocondrias y sus implicaciones en la diabetes. Las mitocondrias vienen a ser la parte de la célula que funciona como central energética. En ese sentido, sabemos que las mitocondrias tienen un papel relevante en las alteraciones metabólicas asociadas con la resistencia a la insulina y con la diabetes tipo 2.

Concretamente, nuestra labor investigadora se ha centrado en el estudio de unas proteínas que controlan la función y la forma de las mitocondrias.

Las mitocondrias... ¿tienen forma?

Así es, las mitocondrias tienen forma, y esta varía de manera muy dinámica en las células de nuestro organismo. Para ser precisos,

hay mitocondrias que se fusionan con otras y de esta forma se generan fibras alargadas o redes mitocondriales. Por otro lado, en determinadas condiciones estas fibras o redes se dividen dando lugar a mitocondrias pequeñas redondeadas, y con un diámetro de alrededor 2 micras. Esta diferente morfología de las mitocondrias conduce también a cambios en su función, y esta conexión nos interesa por sus posibles aplicaciones prácticas.

Volvamos a las proteínas que regulan las mitocondrias. ¿Cómo se llaman? ¿Por qué son tan importantes?

En el laboratorio estamos estudiando las propiedades de proteínas mitocondriales tales como la mitofusina 1, mitofusina 2, y opa1. Todas estas proteínas determinan la forma de las redes mitocondriales en las células. Así, un incremento de su función conduce a la formación de filamentos más largos, y su deficiencia produce la formación de mitocondrias pequeñas. En particular, la proteína mitofusina 2 juega un papel esen-

LA MITOCONDRIAS VIENEN A SER LA PARTE DE LA CÉLULA QUE FUNCIONA COMO CENTRAL ENERGÉTICA. SABEMOS QUE INFLUYEN EN LAS ALTERACIONES METABÓLICAS ASOCIADAS CON LA RESISTENCIA A LA INSULINA



cial en el metabolismo, y una reducción de su función conduce al desarrollo de resistencia a la insulina en hígado y músculos.

Asimismo, una expresión disminuida de esta proteína va asociada al desarrollo de obesidad. Estudios realizados en tejidos de personas con resistencia a la insulina, obesidad o diabetes de tipo 2, nos han revelado la existencia de una menor expresión de la proteína mitofusina 2.

Por tanto, estas proteínas tienen un efecto positivo. ¿De qué depende la mayor o menor expresión de estas proteínas?

Hay factores tanto genéticos y ambientales que regulan de manera muy cuidadosa los niveles de la mitofusina 2. En el laboratorio hemos estudiado algunos de estos factores.

¿Qué factores ambientales?

En células en cultivo hemos visto que un exceso en la disponibilidad de cierto tipo de grasas, hace caer la expresión de mitofusina 2. Concretamente, una concentración elevada del ácido palmítico, un ácido graso, reduce la expresión de la proteína mitofusina 2, y conduce a toxicidad mitocondrial. Además, si en el cultivo introducimos citoquinas proinflamatorias, en concreto, la interleuquina 6, también se reduce la expresión de la proteína. En este sentido, creemos que una excesiva disponibilidad de ciertas grasas y un ambiente inflamatorio, son factores negativos para la expresión de estas proteínas, y, en definitiva, para la función de las mitocondrias.

¿El desafío es por tanto conseguir que estas proteínas estén más presentes en el organismo?

Sí, en efecto, estamos buscando moléculas activadoras de la mitofusina 2, y que, por lo tanto, restablezcan la función de las mitocondrias.

¿Cuál es la clave para identificar estos activadores de la mitofusina 2?

Hemos ensayado diferentes estrategias en los últimos años con el objeto de identificar activadores de mitofusina 2. En primer lugar, buscamos activadores de la expresión de la proteína mitofusina 2, partiendo de la premisa de que un incremento de la cantidad total de la proteína daría lugar a más función. Hoy

sabemos que esta estrategia es adecuada, pero conduce a la identificación de moléculas con otros efectos en la célula, algunos de los cuales no son beneficiosos.

Por otro lado, hemos utilizado la propiedad antes mencionada de que el cambio de la forma de las redes mitocondriales modifica su función y, en consecuencia, el metabolismo celular. En este sentido, hemos buscado (y aún lo estamos haciendo) compuestos que reviertan la morfología mitocondrial anormal inducida por manipulación genética. Estos cambios en la morfología mitocondrial inducidos por ciertos compuestos deben ser paralelos a la mejora de las funciones celulares. Mediante esta estrategia es posible identificar moléculas activadoras de mitofusina 2.

¿Han dado ya con moléculas interesantes que puedan activar estas proteínas tan importantes?

Esta segunda estrategia a la que me refería antes, ha permitido la identificación de algunos compuestos con propiedades muy interesantes. Algunas de estas moléculas mejoran la morfología mitocondrial, y potencian la respiración mitocondrial de células en cultivo. El siguiente paso consiste en determinar si estas moléculas pueden utilizarse en animales de laboratorio, y si dan lugar a efectos beneficiosos en modelos de enfermedad.

Su grupo se integra en CIBERDEM. ¿Qué otras entidades apoyan su labor?

En efecto, nuestro laboratorio tiene el honor de estar integrado en el centro CIBERDEM, que reúne a los principales investigadores que, trabajando en España, estudian distintos aspectos relativos a la diabetes. Además, nuestro grupo está afiliado a la Universitat de Barcelona, así como al Institut de Recerca Biomèdica (IRB), que es donde estamos físicamente.

La investigación es fundamental. Imaginemos cuánto ayudaría esa molécula que están buscando a las personas con diabetes tipo 2 o a las personas en riesgo de desarrollar esta patología.

Es importante que las asociaciones de pacientes sean conscientes de sus posibilidades, y de su capacidad para poner en valor la

labor investigadora, ya sea frente al conjunto de la sociedad o frente a los ministros de Economía, de Ciencia y de Sanidad.

Vivimos unos tiempos en los que se ha demostrado cómo la ciencia puede permitir dar respuesta a retos mundiales como la COVID-19. La sociedad entera ha tomado conciencia del gran papel que tiene la investigación: se han logrado vacunas en tiempo récord, y mediante la utilización de técnicas utilizadas por primera vez.

Los investigadores científicos que trabajan en España, lo hacen bajo una rémora en forma de 10 años de recortes presupuestarios, que han mermado la capacidad para

hacer investigación, y el interés de las generaciones jóvenes para seguir ese camino profesional. Por eso es importante que la sociedad, a través de los pacientes, haga presión para que la investigación se dote de recursos. Solo así podemos avanzar de forma significativa en la prevención y tratamiento de la diabetes. La ciencia básica permite avances impresionantes, y éstos también son necesarios en el tratamiento y en la prevención de la diabetes.

No olvidemos que la investigación es una inversión con retorno, tanto en términos de salud como económicos, para el conjunto de la sociedad y para el sistema público de salud. ●

ES IMPORTANTE QUE LA SOCIEDAD, A TRAVÉS DE LOS PACIENTES, HAGA PRESIÓN PARA QUE LA INVESTIGACIÓN SE DOTE DE RECURSOS

ESTE GRUPO DE INVESTIGACIÓN BUSCA UNA MOLÉCULA QUE ACTIVE LA MITOFUSINA 2, UNA PROTEÍNA QUE MEJORA LA FUNCIÓN DE LAS MITOCONDRIAS, LO QUE PREVIENE LA RESISTENCIA A LA INSULINA



De izquierda a derecha: Jordi Seco, Montserrat Romero, Ignacio Castrillón, Sara Vives, Manuela Sánchez Feutrie, Alba Sabaté, Alvaro Narbona, Antonio Zorzano, Andrea Irazoki, Susana Barros, David Sebastián, Isabel Gordaliza, Petra Frager, Davide Cinat, y Laura Alcaide.