

“El conocimiento del **genoma** permitirá tratar la diabetes de **forma personalizada**”



JORGE FERRER

INVESTIGADOR PRINCIPAL DEL GRUPO 'PROGRAMACIÓN GENÓMICA DE CÉLULAS BETA Y DIABETES', ADSCRITO AL INSTITUT D'INVESTIGACIONS BIOMÈDIQUES AUGUST PI I SUNYER (IDIBAPS) Y AL CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN RED DE DIABETES Y ENFERMEDADES METABÓLICAS ASOCIADAS (CIBERDEM)

Jorge Ferrer, médico endocrinólogo, es investigador principal en CIBERDEM y en IDIBAPS. En la universidad Imperial College London, es profesor y catedrático (*chair*) en Genética y Medicina, y jefe de Epigenómica y Sección de Enfermedades. Asimismo, es el responsable de Genética y Genómica en el Imperial Biomedical Research Centre, de la Imperial College. Es médico consultor en endocrinología en el Imperial College Healthcare NHS Trust.

JORGE FERRER DIRIGE UN GRUPO DE INVESTIGACIÓN CON TALENTO REPARTIDO ENTRE LONDRES Y BARCELONA, BAJO EL PARAGUAS DE IDIBAPS, CIBERDEM Y LA UNIVERSIDAD BRITÁNICA IMPERIAL COLLEGE, ESPECIALIZADA EN CIENCIA. **ESTE EQUIPO HUMANO HA PUESTO EL FOCO EN LAS RESPUESTAS QUE LA GENÓMICA PUEDE APORTARNOS AL ABORDAR UNA ENFERMEDAD, COMO LA DIABETES, A LA QUE AHORA SÓLO SABEMOS CONTENER CON PREVENCIÓN Y CON EL CONTROL DE LA GLUCOSA EN SANGRE.** EL AÑO PASADO COMPARTIERON, A TRAVÉS DE LA REVISTA *NATURE CELL BIOLOGY*, SU DESCUBRIMIENTO DE UNOS INTERRUPTORES DEL GENOMA CLAVES EN LA FORMACIÓN DEL PÁNCREAS EMBRIONARIO.

Por **MANEL TORREJÓN**

Se trata de un hallazgo que podría culminar con el conocimiento que nos facilite la regeneración del órgano donde se produce la insulina. Asimismo, este equipo está poniendo esfuerzos en el diseño de compuestos que permitan corregir los defectos moleculares que predisponen al desarrollo de las diabetes tipo 1 y tipo 2.

Ferrer es un investigador vocacional. De hecho, ha fijado su cuartel general en Londres, en la universidad Imperial College, porque allí podía volcarse aún más en la labor de investigación. “Me decanté por la investigación en diabetes porque era consciente de que las soluciones que

había disponibles eran del todo insuficientes. No había un tratamiento curativo de la enfermedad, así que era todo un reto”.

Usted enseguida centró su trabajo en la relación de nuestros genes con la enfermedad, cuando la genómica comienza a ser un campo de estudio relevante. Recordemos que la secuencia del genoma humano sólo la conocemos desde el año 2000.

En mi etapa de investigación en Estados Unidos, en la Washington University, comencé a trabajar en genómica. En la actualidad, los científicos hemos identificado unos 20.000 genes, 6.000 de los cuales están implicados en la creación y funciona-

miento de las células beta productoras de insulina. Pues bien, esos genes sólo representan un 1% de toda la secuencia del genoma. El resto del genoma contiene miles de interruptores o reguladores, cada uno de los cuales tiene la capacidad de activar un gen determinado. Esos interruptores contribuyen en gran manera a la diversidad celular de cada individuo. Cada organismo es diferente gracias a que tiene diferentes interruptores encendidos, los cuales, a su vez, activan diferentes genes.

Interruptores...¿como si estuviésemos hablando de un circuito eléctrico?

El símil puede ser válido. Lo cierto es que se trata de unos elementos con un protagonismo reciente en la escena científica. En los últimos cinco años se han generado mapas de estos reguladores. Ya sabemos donde están, lo que significa que estamos más cerca de la raíz de muchas enfermedades, porque estos interruptores pueden ser decisivos para que una patología se manifieste, o no.

El año pasado su equipo publicó en 'Nature Cell Biology' sus descubri-

“Hemos creado el mapa de los reguladores del páncreas embrionario, lo que puede ser útil a la hora de desarrollar estrategias para regenerar el páncreas de una persona adulta con diabetes”

mientos acerca de los interruptores del genoma responsables de la formación del páncreas embrionario. ¿Qué supone ese hallazgo?

Creamos el mapa de los reguladores del páncreas embrionario. Descubrimos una nueva ruta de señalización. Se trata de un conocimiento relevante, porque nos puede dar información que es útil a la hora de desarrollar estrategias para regenerar el páncreas de una persona adulta con diabetes. Asimismo, sabemos que pueden existir mutaciones en estos receptores o reguladores, que impiden que se forme el páncreas o bien que se forme de manera adecuada.

Por tanto, ¿tienen esos reguladores un papel en el desarrollo de la diabetes?

Recientemente hemos demostrado que esto es posible. Colaboramos con un grupo de genética de la Universidad de Exeter y hemos demostrado que las mutaciones en uno de estos interruptores dan lugar a una forma de diabetes muy poco frecuente, causada por un defecto del desarrollo embrio-

nario del páncreas. Ahora estamos intentando averiguar si hay otras formas de diabetes causadas por defectos en interruptores genómicos.

¿Se da ahora más importancia al papel de la genética en la diabetes?

Así es. Desconocemos los mecanismos moleculares de la diabetes tipo 2, la forma más frecuente de diabetes. Lo que sí que tenemos claro es que la obesidad es un factor muy importante. Pero resulta que la mayoría de las personas obesas no tienen diabetes. Se trata de personas que, por predisposición genética, pueden producir esa mayor cantidad de insulina que demanda un organismo con exceso de peso. Ahora bien, hay personas que no son capaces de producir esa insulina de más, y es por eso que desarrollan diabetes. Si conseguimos comprender a fondo esta predisposición genética, eso nos permitirá dirigir tratamientos contra esos mecanismos.



“Queremos comprender la predisposición a desarrollar diabetes tipo 2, para así poder desarrollar nuevos tratamientos”

Así, ¿la idea sería, por consiguiente, corregir esa predisposición genética?

Hace dos años, nuestro equipo demostró que las variaciones en la secuencia del genoma que predisponen al desarrollo de la diabetes tipo 2, muy a menudo caen en interruptores o reguladores de la célula beta productora de insulina, y en algunos casos sabemos que modifican su función. Este hallazgo nos dice que dependiendo de si ciertos genes se activan más o menos en las células beta, esto aumenta la predisposición para desarrollar diabetes tipo 2. Esto es importante, porque en el tratamiento de cada vez más enfermedades, se tiende a una terapia de precisión, en la que el tratamiento se dirige a la causa molecular. En el caso de la diabetes, el conocimiento de las particularidades genéticas de cada paciente abre la posibilidad de tratamientos a la carta. Pensemos que, en la actualidad, la única forma de tratar la enfermedad es mediante el control de la glucosa en sangre. No puedes incidir en los defectos moleculares, porque los desconoces. Pero en este nuevo campo de investigación que se ha abierto, podríamos encontrar dianas y corregir esos defectos.

Debemos tener en cuenta que hay una forma de diabetes que es causada por una mutación en ciertos genes. Así, la mutación en el HNF1A, un gen que a su vez es activador de interruptores, lleva a que una persona desarrolle diabetes entre los 12 y los 20 años de edad. Un pequeño porcentaje de las personas con diabetes tipo 1 o tipo 2 tiene, en realidad, este tipo de diabetes. Nuestro grupo está intentando descubrir tratamientos, a partir de compuestos, para corregir este defecto molecular.



¿Qué diferencia a una mutación de una variante?

Las variantes de secuencia del genoma son eso, variaciones que son frecuentes en la población. Las puede tener, por ejemplo, el 30% de la población. Sabemos de millones de variantes de secuencia, repartidas por todo el genoma. Algunas de ellas afectan a genes y a reguladores. Algunas variantes explican que tengamos, por ejemplo, pecas. Y otras pueden influir en el funcionamiento de las células beta. Las variantes no son anomalías, pero pueden llegar a causar problemas, por ejemplo si ponemos a las células beta al límite de su capacidad. Las mutaciones, en cambio, son variaciones de secuencia del genoma que, por definición, son poco frecuentes. Algunas mutaciones destruyen totalmente la función de un gen o un interruptor, y pueden dar lugar a una diabetes a una edad mucho más precoz que la diabetes tipo 2.

Estamos hablando, por lo tanto, de modificar los genes, esa ambición tantas veces tratada por la ciencia ficción.

Hoy en día es posible modificar el genoma, editarlo, en células en cultivo o en animales de experimentación. Podremos corregir las mutaciones y variaciones de los genes y de los interruptores. Y podremos reparar rutas de señalización. A menudo utilizamos estas herramientas para comprender los defectos genéticos. Creemos que, en el futuro, tendremos compuestos que permitirán actuar sobre los mecanismos celulares que se ven afectados por las mutaciones y las variantes que dan lugar a las diferentes formas de diabetes.

Cada célula especializada, y nuestro organismo cuenta con decenas de ellas, dispone a su vez de unos 30.000 elementos reguladores. Si prestamos atención al páncreas y a los islotes, que están formados en gran parte por células beta, podemos dar con respuestas para el tratamiento de las diferentes formas de diabetes. ●

“Estamos intentando averiguar si hay otras formas de diabetes causadas por defectos en interruptores genómicos”