

Destacan el potencial de una nueva estrategia basada en terapia génica para el tratamiento de la resistencia a la insulina y la obesidad

- **Un trabajo del CIBERDEM y la UAB consigue aprovechar el potencial de la proteína morfogénica ósea 7 (BMP7), con conocida capacidad para aumentar la termogénesis y el gasto de energía corporal**
- **La terapia génica mediada por vectores virales adenoasociados (AAV) ofrece la posibilidad de un tratamiento único que conduciría a contrarrestar la resistencia a la insulina y la obesidad**

Barcelona, 20 de septiembre de 2022.- Una nueva estrategia de terapia génica centrada en aumentar los niveles circulantes de una proteína capaz de inducir termogénesis (proceso de producción de calor en el organismo) e incrementar así el gasto de energía corporal podría abrir una vía novedosa para el tratamiento de la obesidad, la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2. Así lo demuestra un estudio desarrollado por un equipo del área de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas del CIBER (CIBERDEM) y de la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB) que ha publicado la revista *Molecular Therapy – Methods & Clinical Development*.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se ha convertido en un importante problema de salud debido a su prevalencia alarmantemente creciente en todo el mundo y existe una necesidad urgente de nuevos enfoques terapéuticos para prevenir y revertir esta epidemia. Dada la fuerte asociación entre la diabetes tipo 2, la resistencia a la insulina y la obesidad, actuar sobre esta última es esencial en la prevención de la DM2.

La obesidad resulta en gran medida de un desequilibrio sostenido entre la ingesta y el gasto de energía. Por tanto, los enfoques terapéuticos dirigidos a la tasa metabólica pueden contrarrestar el aumento de peso corporal y la resistencia a la insulina. En este camino, este grupo de investigación del CIBERDEM y la UAB ha propuesto una nueva estrategia de terapia génica dirigida a incrementar el gasto de energía corporal, centrándose para ello en el potencial de la proteína morfogénica ósea 7 (BMP7), con conocida capacidad para aumentar la termogénesis a través de la activación del tejido adiposo marrón.

El tejido adiposo marrón, clave para activar la termogénesis

El tejido adiposo no solo sirve como reservorio de energía. Los adipocitos blancos son capaces de producir y liberar a la sangre sustancias bioactivas conocidas como adipocitoquinas, con una importante función reguladora del metabolismo. Cuando acumulamos demasiada grasa en los adipocitos, la producción de adipocitoquinas

se desregula. Como consecuencia, aumentan los procesos inflamatorios y la resistencia a la insulina, que son el detonante de diversas patologías, como la DM2. Por el contrario, el tejido adiposo marrón permite “quemar” la grasa almacenada, disipando la energía como calor.

“El aumento del gasto de energía, a través de la termogénesis mediada por el tejido adiposo marrón y/o el oscurecimiento del tejido adiposo blanco subcutáneo, se ha asociado con delgadez y una mejor sensibilidad a la insulina”, explica Fátima Bosch, jefa de grupo del CIBERDEM en la Universidad Autónoma de Barcelona y una de las coordinadoras de este estudio. En este sentido, “BMP7 promueve la activación de la termogénesis, proporcionando una potencial arma terapéutica frente a la obesidad y la resistencia a la insulina”, detalla la investigadora.

Terapia de administración única y efectiva a largo plazo

“La administración de BMP7 recombinante a ratones alimentados con una dieta sana o rica en grasas ya había demostrado aumentar el gasto de energía de todo el cuerpo, mejorar la sensibilidad a la insulina y revertir la obesidad”, señala Estefanía Casaña, una de las autoras principales de este trabajo. “No obstante, estos tratamientos hacen necesaria la administración periódica de la proteína BMP7, lo que podría comprometer el cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes”, apunta.

Por ello, el desafío para este equipo se centró en buscar una nueva estrategia a partir de las posibilidades que ofrece la terapia génica (la transferencia de material genético en un tejido o célula, mediante el uso de un vector), que permita hacer el tratamiento efectivo a largo plazo, aprovechando el efecto de BMP7, sin necesidad de una administración periódica de la proteína.

Así, este grupo planteó que la terapia génica mediada por vectores virales adenoasociados (AAV) ofrece la posibilidad de un tratamiento único que conduciría a la producción sostenida de BMP7 durante períodos prolongados con baja toxicidad e inmunogenicidad. “Para conseguir una producción sostenida de BMP7 y lograr sus efectos beneficiosos a largo plazo, el uso de vectores virales adenoasociados (AAV) es una herramienta muy valiosa”, subraya Casaña.

“Con este estudio demostramos que después de una sola administración con vectores AAV-BMP7 dirigidos al hígado, los niveles circulantes de este factor aumentaban”, apunta Sylvie Franckhauser, también investigadora del CIBERDEM y la UAB que ha participado en el estudio. “Este aumento en la concentración de BMP7 en ratones alimentados con una dieta rica en grasas y en ratones obesos permitió inducir el *browning* del tejido adiposo blanco (conversión en tejido adiposo blanco en marrón) y la activación termogénica del tejido adiposo marrón. Además, se

mejoró el gasto de energía y revirtió la hipertrofia del tejido adiposo, la esteatosis hepática y la inflamación del hígado y del tejido adiposo, lo que finalmente resultó en la normalización del peso corporal y la resistencia a la insulina”, detalla.

“Por tanto, nuestros resultados destacan el potencial de la terapia génica mediada por AAV-BMP7 para el tratamiento de la resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2 y la obesidad”, concluyen las investigadoras.

Artículo de referencia:

Casana E, Jimenez V, Jambrina C, Sacristan V, Muñoz S, Rodo J, Grass I, Garcia M, Mallol C, León X, Casellas A, Sánchez V, Franckhauser S, Ferré T, Marcó S, Bosch F. AAV-mediated BMP7 gene therapy counteracts insulin resistance and obesity. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2022 Mar 16;25:190-204. doi: 10.1016/j.omtm.2022.03.007. PMID: 35434177; PMCID: PMC8983313.

Sobre el CIBERDEM

El Consorcio CIBER (Centro de Investigación Biomédica en Red) depende del Instituto de Salud Carlos III –Ministerio de Ciencia e Innovación– y está cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). El área de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM) está formada por 30 grupos de investigación que trabajan principalmente dentro de tres programas científicos: Epidemiología, genética y epigenética de la diabetes mellitus. Complicaciones crónicas y comorbilidades; Determinantes moleculares y celulares de la función, lesión y protección de los islotes pancreáticos. Medicina regenerativa y terapias avanzadas; y Mecanismos celulares y moleculares implicados en el desarrollo y la progresión de la diabetes tipo 2 e identificación de nuevas dianas terapéuticas. El CIBERDEM desarrolla su labor desde 2007 colaborando así al fomento de la investigación científica en diabetes en nuestro país.

Más información

Unidad de Cultura Científica UCC+i CIBER
cultura.cientifica@ciberisciii.es