

METABOLISMO Investigadores básicos y clínicos buscan nuevas soluciones a patologías muy prevalentes

## AstraZeneca y Columbia se alían contra las metabólicas

CF La farmacéutica AstraZeneca y el Centro Médico de la Universidad de Columbia, en Nueva York (Estados Unidos), han firmado un acuerdo de colaboración estratégica para la investigación sobre enfermedades relacionadas con el metabolismo, con el objetivo de desarrollar nuevos tratamientos, sobre todo contra la diabetes tipo 2 (DM2) y la obesidad, y con un enfoque secundario en la aterosclerosis y la dislipidemia. Según ha explicado AstraZeneca, las investigaciones preclínicas y clínicas se centrarán en descubrir mecanismos e identificar nuevos objetivos biológicos que puedan ser puntos de partida para tratamientos exitosos y comercialmente viables para luchar contra estas enfermedades, que son los factores de riesgo principales para la morbilidad y la mortalidad cardiovascular. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la obesidad ha alcanzado proporciones de epidemia a nivel mundial, con más de mil millones de adultos y 150 millones de niños con sobrepeso (de los cuales 200-500 millones son clínicamente obesos), mientras que se estima que casi 250 millones de personas entre los 20 y los 79 años en todo el mundo padecen diabetes.

## SINERGIAS

Rudolph Leibel, director de Genética Molecular y codirector del Centro de Diabetes Naomi Berrie, de la Universidad de Columbia, valora este acuerdo porque "el mutuo enfoque en ciencias traslacionales supone un encaje excelente entre las dos organizaciones". Ahora mismo se está "en proceso de fundar los equipos que trabajarán para trasladar los conceptos biológicos desarrollados en modelos experimentales a los pacientes, así como para establecer las metodologías clínicas diseñadas para probar los conceptos de las nuevas terapias en seres humanos". Jan Lundberg, vicepresidente ejecutivo de Investigación de Descubrimientos de AstraZeneca, afirma que "el acuerdo respalda una relación de varios años que tiene el objeto de realizar una utilización eficiente de los mejores científicos de ambas organizaciones para desarrollar tratamientos para los pacientes con estas enfermedades lo más rápidamente posible".

## Científicos españoles hallan una diana prometedora frente a DM y obesidad

María Revuelta

maria.revuelta@unidadeditorial.es

La interleuquina 6 (IL-6) podría ser muy útil para el desarrollo de nuevos fármacos contra la obesidad y la diabetes tipo 2 (DM2), dos de las enfermedades que más preocupan en la actualidad por su creciente incidencia. Así se desprende de un proyecto internacional en el que han participado investigadores de Vitagenes, empresa de la Universidad de Granada, junto con científicos de la Universidad de Melbourne y del Baker Heart Research Institute (Australia).

Vitagenes ha colaborado en el proyecto a través de su director técnico, José Luis Mesa, que ha sido uno de los autores principales del estudio. Los resultados del proyecto, de los que se desprende el potencial tratamiento para prevenir la diabetes y la obesidad, han sido publicados en *Journal of Endocrinology*.

Según explica Mesa a CF, los hallazgos del estudio generan "un cambio de paradigma" en lo que se sabía de la IL-6. Hasta ahora se han realizado estudios epidemiológicos en los que se asociaban niveles altos en plasma de la IL-6 con la DM2 y la obesidad. Han sido siempre estudios transversales, con muestras de personas no enfermas y otras diabéticas y obesas en los que se constataba que la IL-6 estaba elevada en estas últimas. Por ello,



José Luis Mesa, director técnico de Vitagenes y uno de los autores principales del estudio.

comenta Mesa, "se empezó a asociar de forma negativa la IL-6 con estas patologías, y se pensaba que la molécula podía colaborar incluso en el desarrollo de estas enfermedades". A pesar de esta creencia, puntualiza, nunca se había constatado una relación causa-efecto entre la molécula y las patologías, ya que para ello hay que administrar IL-6 y ver los efectos que se producen a nivel metabólico. Y eso es lo que hicieron estos investigadores.

## SORPRENDENTE

Los científicos inyectaron IL-6 humana recombinante en modelos animales durante dos semanas, y vieron que así se incre-

mentaban los niveles plasmáticos de la molécula (como igualmente están aumentados en las personas diabéticas y obesas). Sin embargo, a nivel metabólico, los efectos directos de esta sustancia fueron bastante diferentes a lo que muchos esperarían: se mejoró la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina (los ratones eran capaces de transportar mayor cantidad de glucosa por cantidad de tiempo, algo beneficioso en DM2). Además, se vio que la administración directa de esta molécula aumentó de forma significativa la expresión de dos genes relacionados con el metabolismo de las grasas a ni-

vel oxidativo. El estudio sugiere que la IL-6 podría estar elevada de forma natural en obesos y diabéticos precisamente para combatir dichas enfermedades, hipótesis en la que venía trabajando Mesa.

## VALIDAR HIPÓTESIS

Para llegar a la hipótesis de que la IL-6 tenía un efecto protector y no perjudicial en DM2 y obesidad, los investigadores tenían pistas por estudios previos (algunos suyos) en los que se había visto que la actividad física (la mejor arma contra estas patologías) producía ciertas expresiones génicas a nivel muscular, y que una de ellas era aumentar la expresión génica de la IL-6 y su concentración a nivel plasmático. El nuevo estudio, además de confirmar la hipótesis, lo ha hecho con más intensidad de la que se creía. El siguiente paso, avanza Mesa, será continuar con este estudio, pues "la línea que ha abierto es realmente interesante". El próximo reto será "realizar estudios ya en modelos humanos de forma progresiva y poco a poco". Aunque se muestra cauteloso, el investigador afirma que la estrategia podría servir para futuros fármacos frente a la obesidad y la diabetes: "Si se observa el mismo efecto en humanos, podríamos encontrarnos con una diana interesante de fármacos que podrían incrementar la expresión génica de IL-6".

Estudio en ratones

## Imatinib, promesa en el tratamiento del ictus

M.R.

El activador tisular del plasminógeno (tPA) es el tratamiento más efectivo en la actualidad para pacientes que han sufrido un ictus, pero su uso está restringido a las 3 horas siguientes a la aparición de los síntomas. Después de ese tiempo, el medicamento puede causar sangrados en el cerebro. Ahora, en un estudio publicado en el último número de *Nature Medicine*, investigadores del Ludwig Institute for Cancer Research (LICR) y de la Universidad de Michigan (Estados Unidos) demuestran que estos problemas podrían solventarse si el tPA se combina con el famoso fármaco para tratar la leucemia mieloide crónica imatinib (*Glivec*). Los resultados del estudio muestran que imatinib reduce significativamente el riesgo de sangrado asociado al uso de tPA en ratones, incluso cuando el tPA es administrado 5 horas después de que empiece el ictus. El equipo del LICR, en colaboración con el Hospital de la Universidad Karolinska (Suecia), está preparando un ensayo clínico con imatinib en pacientes con ictus.

La base científica de esta nueva propuesta está en el factor de crecimiento PDGF-CC, del que se ha descubierto ahora que controla la barrera cerebral que protege el cerebro del flujo sanguíneo. Cuando el tPA actúa sobre PDGF-CC, la barrera cerebral se vuelve porosa y puede empezar a dejar pasar la sangre. Es en este momento cuando actúa imatinib, inhibiendo el efecto perjudicial de PDGF-CC sin entorpecer el efecto terapéutico de tPA, que es el de deshacer coágulos en el cerebro.

## OPTIMISMO

Hace diez años, los científicos del LICR identificaron el factor de crecimiento PDGF-CC, y ahora están "muy emocionados al haber desentrañado un mecanismo en el cerebro relacionado con este factor", afirma Ulf Eriksson, director del equipo, quien sostiene que "este hallazgo podría revolucionar el tratamiento del ictus". De acuerdo con la OMS, el 80 por ciento de los 15 millones de ictus que ocurren cada año está causado por el tipo de coágulo que el tPA puede disolver. Hoy, menos del 3 por ciento de pacientes con este tipo de ictus recibe tPA, debido a la estrecha ventana de seguridad que tiene.

Doxiciclina podría reducir los síntomas de la HTA y de la diabetes simultáneamente

## Estrategia nueva en síndrome metabólico

M.R.

Muchas de las personas que padecen hipertensión (HTA) también desarrollan diabetes y otras complicaciones metabólicas. Un equipo de investigadores estadounidenses ha desvelado un mecanismo molecular en una variedad de rata que explicaría por qué este tipo de trastornos metabólicos aparece simultáneamente en mamíferos.

Los autores, un equipo de bioingenieros de la Jacobs School of Engineering de la Universidad de San Diego (Estados Unidos), mostraron también que un fármaco que se usa para fines bien distintos en humanos fue efectivo en contrarrestar el mecanismo molecular subyacente a la HTA en un tipo de rata predispu-

ta a desarrollarla. Con el uso del fármaco, los investigadores revertieron con éxito los síntomas de la presión alta en los animales, así como una condición que acompaña a la prediabetes (la resistencia insulínica). Los resultados se han publicado en la versión online de *Hypertension*.

## PROTEASAS

En la sangre de las ratas, los investigadores encontraron niveles significativos de proteasas (enzimas que sintetizan proteínas), y buscaron en éstas una causa común de los problemas metabólicos. En los animales hipertensos, estas enzimas desprendían algunas partes de ciertos inhibidores de proteínas,

como los receptores de insulina o de CD18 (claves para el sistema inmune). Así, probaron la teoría de que un aumento de la actividad proteolítica en la sangre podría ser el problema de raíz. El equipo vio que un fármaco que bloqueaba la proteasa era capaz de revertir múltiples complicaciones metabólicas. El fármaco en cuestión, doxiciclina, un antibiótico para infecciones bacterianas, sorprendió por sus beneficios en estas ratas.

Después de varias semanas de ingerir doxiciclina, las ratas desarrollaban células que de nuevo aparecían con niveles de receptores CD18 y de insulina normales. Las condiciones metabólicas del animal

mejoraban simultáneamente, la presión arterial se normalizaba y los síntomas de inmunosupresión desaparecían. "Estos estudios indican por primera vez que la HTA y las disfunciones celulares asociadas al síndrome metabólico podrían ser parte de un proceso en el que las proteasas se descontrolan y descomponen a las proteínas", afirma Geert Schmid-Schönbein, investigador principal, quien señala que se deberían hacer estudios de seguimiento de este mecanismo en humanos. Hasta entonces, "es tentador especular con que el tratamiento para la HTA podría mejorar inadecuadamente la sensibilidad a la insulina y otros trastornos relacionados".