

## Premio científico Margarita Lorenzo (Fundación Lilly)

**Terapia génica con la isoforma A del receptor de insulina como estrategia para el tratamiento de la diabetes tipo 2**

Sabela Díaz-Castroverde Vicario

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid. CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), ISCIII, MOIR

La diabetes mellitus tipo 2 es una compleja enfermedad metabólica que implica desregulación tanto en la acción periférica de la insulina como en la secreción de esta por parte de las células beta pancreáticas. Muchas son las proteínas implicadas en generar la resistencia a insulina, una de ellas, y de las más importantes, es el receptor de insulina. En nuestro laboratorio hemos generado el modelo animal iLIRKO (*inducible Liver Insulin Receptor Knockout*) el cual desarrolla diabetes tipo 2 de un modo similar a como sucede en humanos.

Existen dos isoformas del receptor de insulina, A y B, clásicamente asociadas con funciones en el desarrollo o metabólicas respectivamente. Trabajos previos *in vitro* de nuestro laboratorio en hepatocitos de ratón demuestran que la isoforma A del receptor de insulina, pero no la B, juega un papel directo en la regulación de la captación de glucosa, ya que se asocia específicamente

con los transportadores de glucosa (GLUT). Teniendo en cuenta estos resultados, la expresión de la isoforma A por medio de una estrategia de terapia génica con virus adenoasociados en los ratones iLIRKO debería ser una buena estrategia

**«Trabajos previos *in vitro* de nuestro laboratorio en hepatocitos de ratón demuestran que la isoforma A del receptor de insulina, pero no la B, juega un papel directo en la regulación de la captación de glucosa.»**

para revertir el fenotipo diabético; esto es, aumentar el consumo de glucosa para disminuir la hiperglucemia y así mejorar los mecanismos compensatorios betapancreáticos.

A los cinco meses de edad, cuando el fenotipo diabético está totalmente desarrollado, los ratones iLIRKO fueron

inyectados con la isoforma A o B del receptor de insulina incluidas en los virus adenoasociados. La expresión de la isoforma A, pero no la B, es capaz de restablecer la tolerancia a glucosa, revertir la resistencia a insulina y disminuir los niveles de insulina en plasma dos meses después de la inyección sin sufrir daño hepático.

En conclusión, nuestros resultados demuestran que, la expresión hepática de la isoforma A mediante una estrategia de terapia génica, disminuye la hiperglucemia ya que favorece la captación de glucosa de los hepatocitos. Esta disminución de la glucosa merma los mecanismos compensatorios asociados:

reduce niveles de insulina en plasma y revierte la hiperplasia pancreática generada previamente por la hipersecreción de insulina, previniendo así el fallo de célula beta. Por tanto, la expresión hepática de la isoforma A del receptor de insulina podría ser una aproximación terapéutica para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

**Distinciones**

▽ CARLOS LÓPEZ OTÍN, DOCTOR HONORIS CAUSA

Carlos López Otín, catedrático de Bioquímica y Biología Molecular en la Universidad de Oviedo, fue investido el pasado 10 de julio de 2015 Doctor *Honoris Causa* de la Universidad Internacional Menéndez Pelayo (UIMP) de Santander. Fue apadrinado por Margari

rita Salas, profesora de investigación *ad honorem* del Consejo Superior de Investigaciones Científicas en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa de Madrid. El Prof. López Otín compagina su labor docente con el desarrollo de líneas de investigación sobre cáncer, envejecimiento y análisis funcional



de genomas. A lo largo de su carrera científica ha recibido numerosas distinciones como el Premio Carmen y Severo Ochoa, el Premio Rey Jaime I de Investigación, el Premio México de Ciencia y Tecnología y el Premio Nacional de Investigación Santiago Ramón y Cajal.