

Discurso de aceptación

19 de junio de 2025

Jens Juul Holst, galardonado en la categoría de Biología y Biomedicina (XVII edición)

Quiero expresar mi más profunda gratitud por la selección del péptido-1 similar al glucagón como tema del Premio Fronteras del Conocimiento en Biología y Biomedicina de este año. Cuando extrajimos por primera vez este péptido de tejido intestinal y demostramos su efecto sobre la secreción de insulina, no había forma de predecir la trascendencia que ha tenido esta molécula para la salud humana. Empezamos por plantear una pregunta sencilla: yo venía de la cirugía y algunos de los pacientes desarrollaban hipoglucemia. Esto solo ocurría tras la ingesta de alimentos, y pensamos que podría deberse a una hormona que estimulara la insulina procedente del intestino: una incretina. Pero estas hormonas eran hipotéticas por aquel entonces. Descubrí células intestinales que producían una sustancia parecida al glucagón, hormona del páncreas conocida por estimular la secreción de insulina. Junto con otros investigadores, conseguí averiguar qué era esa sustancia: un péptido, la glicentina, estrechamente relacionada con el glucagón. Este péptido también lo hallamos en el páncreas, por lo que planteamos que era el precursor del glucagón: el proglucagón. Por desgracia, no estimulaba la secreción de insulina. Sin embargo, parecía que la glicentina solo representaba una pequeña parte de la molécula completa del proglucagón, y por ello la búsqueda de la estructura completa continuó y, en 1983, el biólogo molecular Graeme Bell consiguió clonar las secuencias de nucleótidos que codifican el proglucagón a partir de páncreas de hámster. Sus resultados confirmaron que la glicentina componía la mitad del precursor, pero también demostraron que contenía dos tramos adicionales similares al glucagón: era exactamente la información que necesitábamos. Sintetizamos los posibles péptidos de hámster y desarrollamos anticuerpos contra ellos, lo que nos permitió crear radioinmunoensayos para GLP-1 y GLP-2. Pudimos demostrar que, en el páncreas, el proglucagón no se escinde para producir los péptidos individuales, mientras que en el intestino se forman por separado y sí que se secretan en respuesta a la glucosa. Por desgracia, en nuestra herramienta favorita —un páncreas aislado y vivo de cerdo— los GLP de Bell no tuvieron ningún efecto sobre la secreción de insulina. Por eso decidimos buscar los péptidos similares al glucagón reales en extractos intestinales mediante

nuestros radioinmunoensayos. Por medio de aislamiento y purificación bioquímica, enseguida pudimos extraer el GLP-1 real de los tejidos y determinar su estructura. Era diferente de la estructura prevista, y resultó ser un potente estimulador de la secreción de insulina del páncreas humano.

Así pues, teníamos una nueva hormona intestinal estimulante de la insulina. ¿Era también el péptido que buscábamos? Varios años después logramos demostrar, utilizando un antagonista del receptor GLP-1, que este era, efectivamente, responsable de la hipoglucemia de nuestros pacientes. Pero, ¿qué más cosas podía hacer el péptido? Logramos demostrar que también inhibía la secreción de glucagón del páncreas, y esto era interesante porque las personas con diabetes tienen demasiado glucagón. Al tratarse de una hormona intestinal, también examinamos sus efectos sobre el ácido gástrico y la secreción pancreática, así como sobre el vaciado gástrico; y dado que inhibió todo ello, se demostró que sus acciones afectaban también al cerebro! Por último, pudimos demostrar asimismo que el GLP-1 inhibía el apetito y la ingesta de alimentos en las personas. Todo esto sería de interés para pacientes de diabetes de tipo 2, y en 1993 demostramos, junto con Michael Nauck, de Gotinga, que la glucosa en sangre se normaliza completamente en personas con diabetes de tipo 2 grave durante una infusión intravenosa de GLP-1 de 4 horas, y en 2002 demostramos que, en personas con diabetes de larga duración, una infusión subcutánea de GLP-1 durante un periodo de 6 semanas tenía un enorme efecto tanto en la glucosa en sangre como en la secreción de insulina, e incluso en el peso corporal.

No obstante, demostramos además que el nuevo péptido casi se evaporaba de la circulación tras inyectarse. De hecho, tenía una semivida de solo dos minutos: no puede tratarse a los pacientes con un péptido así. Pero también descubrimos por qué desaparecía tan rápidamente: lo descomponía la enzima DPP-4. Pudimos demostrar también que la descomposición podía evitarse con inhibidores de la enzima, lo que provocaría un aumento de la secreción de insulina. Nuestro descubrimiento dio lugar al desarrollo de los inhibidores de la DPP-4, como la sitagliptina (Januvia), que llevan desde 2006 utilizándose en todo el mundo con gran éxito para el tratamiento de la diabetes. Pero respecto al efecto del péptido GLP-1 en pacientes de diabetes, al final conseguimos atraer la atención de Novo Nordisk. Esta empresa farmacéutica decidió apostar por él y desarrolló un análogo del GLP-1 de acción prolongada parecido a sus insulinas de acción prolongada; se denominó liraglutida, o Victoza, y tenía una semivida de 12 horas. Enseguida se demostró que era mejor como agente antidiabético. La versión semanal de segunda generación, la semaglutida, era todavía más eficaz y, en dosis elevadas, provocaba pérdidas de peso de hasta el 18 por ciento. Asombrosamente, además, prevenía la aparición de complicaciones y aumentaba la supervivencia. Por fin teníamos tratamientos eficaces contra la obesidad y la diabetes.