

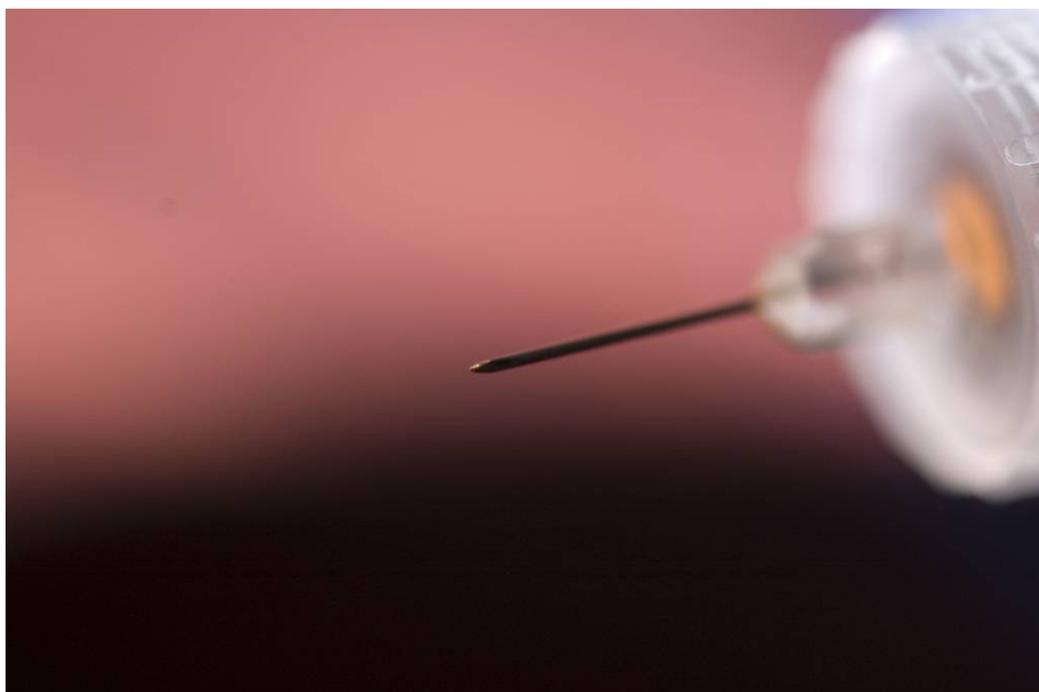
RESULTADOS DE UN NUEVO ESTUDIO PUBLICADO EN LA REVISTA 'DIABETES'

Comprueban en ratones el mecanismo de acción de unos fármacos contra la diabetes

Por primera vez una investigación describe la acción farmacológica de las tiazolidinedionas –unos fármacos de acción antidiabética– directamente sobre el páncreas, que es el órgano secretor de insulina. El trabajo, realizado con modelos animales de laboratorio, ha constituido un sistema *in vivo* excelente para probar el mecanismo de acción de estos fármacos.

SINC

18/2/2013 10:31 CEST



Dosis de insulina. / [Aki Hänninen](#)

Un nuevo estudio, realizado con modelos animales de laboratorio, describe por primera vez la acción farmacológica de las tiazolidinedionas (TZD) – unos fármacos de acción antidiabética– directamente sobre el páncreas, que es el órgano secretor de insulina.

La insulina es la principal hormona que regula los niveles de glucosa en sangre. Cuando el páncreas no produce suficiente insulina, aparece la diabetes de tipo 1, que exige la administración diaria de insulina. La diabetes

de tipo 2, en cambio, está causada por un uso deficiente de la insulina (resistencia a esta hormona) y se asocia a un peso corporal excesivo y a un patrón de inactividad física.

Cuando el páncreas no produce suficiente insulina, aparece la diabetes tipo 1; en cambio la diabetes tipo 2 está causada por un uso deficiente de la hormona

El artículo publicado en la revista *Diabetes* se centra en el estudio de la diabetes de tipo 2, que es la más frecuente entre la población (afecta al 85-90 % de los diabéticos). Esta patología, que puede cursar sin sintomatología clínica durante años, acaba produciendo hiperglucemia debido a la resistencia a la insulina. Es más, en este tipo de diabetes los tejidos no responden a la señal de esta hormona y, en consecuencia, las células no pueden captar la glucosa (principal fuente de energía para el organismo).

Como respuesta, las células β del páncreas producen un exceso de insulina que acaba generando hiperplasia pancreática. Desde el ámbito farmacológico, la diabetes de tipo 2 se puede tratar con fármacos como las sulfonilureas, que aumentan la producción de insulina y facilitan la captación de glucosa en el metabolismo celular (acción antihiper glucémica). Otros medicamentos, como la metformina, también pueden utilizarse porque limitan la síntesis de glucosa que realiza el hígado.

Vías de señalización moleculares

El estudio se centra en la acción de unos fármacos distintos, las tiazolidinedionas (TZD), antidiabéticos orales que reducen la resistencia a la insulina y facilitan que los tejidos sean más sensibles a la acción de esta hormona. Tal y como explica Carme Caelles, directora del trabajo y experta del Parque Científico de Barcelona, "todavía no se conoce lo suficiente el mecanismo de acción de las TZD. Se ha identificado su receptor (el PPAR γ), pero no se sabe todavía cómo actúan a nivel molecular".

En un artículo anterior, publicado en la misma revista en 2007, los

investigadores pudieron constatar que las TZD inhibían la quinasa JNK (c-Jun N-terminal quinasa), un transductor de señales bioquímicas que inhibe la señalización de insulina y se relaciona con la resistencia a la insulina. "En aquel momento –continúa Caelles–, constatamos que la acción farmacológica de las TZD pasa por la inhibición de la JNK, y que este efecto es más efectivo en tejido adiposo, donde se expresa mayoritariamente el PPAR γ ".

¿Acción efectiva sobre el páncreas de las TZD?

Los autores aportan la primera evidencia de que las TZD también pueden tener una acción farmacológica sobre las células β pancreáticas – productoras de insulina– y abren nuevas vías de estudio de la acción de estas drogas sobre el control del metabolismo de la glucosa. El modelo de estudio, un ratón transgénico que permite activar selectivamente la quinasa JNK en los distintos tejidos, ha constituido un sistema *in vivo* excelente para comprobar el mecanismo de acción de las drogas TZD.

Según las conclusiones, la activación de la JNK es condición suficiente para imponer la resistencia a la insulina central –es decir, en la célula β pancreática–, que genera un fenotipo de intolerancia a la glucosa en el ratón. Curiosamente, esto no se corresponde con ninguna alteración morfológica o estructural en los islotes pancreáticos. De hecho, y a pesar de lo que se se había publicado hasta ahora en la bibliografía científica sobre trabajos en líneas celulares, la célula β pancreática no muere por la sola activación de la JNK.

Caelles subraya que "se sabía que las células β del páncreas también tenían el receptor PPAR γ , pero hasta ahora no se había descrito que las TZD actuaran en la resistencia central a la insulina. Todas las acciones farmacológicas descritas se habían atribuido a la expresión del receptor en tejidos periféricos, como por ejemplo el adiposo (resistencia a insulina periférica)".

Diabetes, obesidad e inflamación

Muchos estudios científicos constatan la conexión entre las vías de señalización molecular de la diabetes, la obesidad y la inflamación. "Durante

un proceso de inflamación, también se activa la quinasa JNK", explica Caelles. "En la diabetes de tipo 2 –continúa–, la demanda extra de insulina genera una hiperplasia pancreática que tiene un componente inflamatorio. La obesidad también se asocia a un proceso inflamatorio crónico de grado bajo, lo que podría explicar su conexión con la resistencia a la insulina. Así pues, con la obesidad, el tejido adiposo va reclutando células del sistema inmune, y aumentan los niveles de los mediadores inflamatorios (interleucinas, etc.). Dado que la quinasa JNK está activada en todo este proceso, la insulina pierde la capacidad de regular el metabolismo de la glucosa".

A raíz de los últimos resultados científicos, el equipo está impulsando nuevas líneas de trabajo en los modelos animales para estudiar la respuesta fisiológica y bioquímica de las células β en condiciones extremas (dieta rica en grasas, resistencia a insulina periférica, etc.) y para conocer la evolución de los mecanismos de resistencia a la insulina por el envejecimiento.

Referencia bibliográfica:

Jordi Lanuza-Masdeu, M. Isabel Arévalo, Cristina Vila, Albert Barberà, Ramon Gomis and Carme Caelles. "In vivo JNK activation in pancreatic β -cells leads to glucose intolerance caused by insulin resistance in pancreas". *Diabetes*, 2013. Published online before print January 24, 2013, doi: 10.2337/db12-1097

Derechos: **Creative Commons**

TAGS

CARME | CAELLES | TIAZOLIDINEDIONAS | TZD | PPAR γ | JNK |
C-JUN N-TERMINAL | DIABETES | FACULTAD | FARMACIA | UNIVERSIDAD |
BARCELONA | INSULINA | PÁNCREAS | RECEPTOR | QUINASA |
TRANSDUCTOR | ACCIÓN | FARMACOLÓGICA |

Creative Commons 4.0

Puedes copiar, difundir y transformar los contenidos de SINC. [Lee las condiciones de nuestra licencia](#)

