



Las incretinas como diana para el diseño de nuevos fármacos antidiabéticos

Autor: Lidia Fernández Culebras

Trabajo de Fin de grado

Convocatoria: Junio 2015

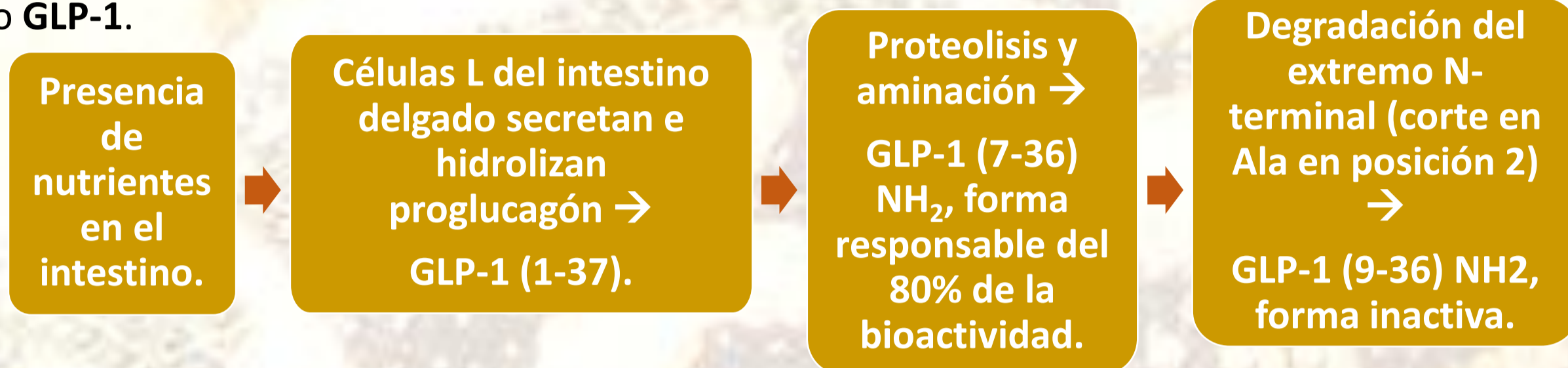
Introducción

La diabetes tipo II es una enfermedad crónica caracterizada por la resistencia del organismo a la acción de la insulina, causando hiperglucemia. Se diagnostica midiendo los niveles de glucosa en sangre en ayuno o mediante la determinación de hemoglobina glucosilada (HbA1c). El tratamiento clásico se basa en el empleo de hipoglucemiantes orales. Estos fármacos tienen un peligroso efecto adverso: pueden desencadenar episodios de hipoglucemia que pueden ser mortales. Además de esto, estos fármacos no solventan muchos de los problemas derivados de la diabetes tipo II.

Debido a estas carencias hoy en día continua la investigación y desarrollo de nuevos fármacos. Las incretinas y sus derivados, así como los inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) constituyen una línea de tratamiento bastante prometedora.

El "efecto incretina"

Las incretinas son hormonas secretadas en el intestino como respuesta a la ingesta de alimentos. De estas incretinas nos interesa especialmente el péptido similar a glucagón tipo I o **GLP-1**.



Objetivos

- Destacar la importancia de la diabetes como problema de salud en alza que afecta a toda la población mundial.
- Explicar las posibilidades que ofrecen las incretinas para el tratamiento de la diabetes tipo II.
- Describir los fármacos basados en las incretinas (ya comercializados o aún en investigación) y explicar qué ventajas o inconvenientes tienen con respecto a otros tratamientos.

La unión de GLP-1 a su receptor provoca distintos efectos en los tejidos:

Páncreas	Hígado	Estómago
↑ Secreción de insulina	↑ Glucogenosíntesis	↑ Sensación de saciedad
↑ Proliferación de células β-pancreáticas	↓ Gluconeogénesis	↓ Vaciamiento gástrico
↓ Secreción de glucagón		

Además, GLP-1 mejora la sensibilidad a la insulina en personas con diabetes tipo II y la incidencia de episodios de hipoglucemia en pacientes tratados con incretinas es mucho menor que en los tratados con hipoglucemiantes orales.

Resultados y discusión

1.- Análogos de GLP-1 derivados de Exendina-4

Exendina-4
Agonista natural del receptor de GLP-1 aislado de *Heloderma suspectum* resistente a la acción de DPP-IV.
No tiene uso clínico

Exenatida
- Análogo sintético de exendina-4.
- Induce pérdida de peso y reduce hiperglucemia.

Byetta®
- Dos dosis/día.

Bydureon®
- Una dosis/semana.
- Exenatida encapsulada en microesferas de PLG que permiten liberación modificada.

CJC-1134-PC
- Exenatida conjugada con albúmina.
- Una dosis/semana.
- Induce pérdida de peso, reduce hiperglucemia y niveles de HbA1c.
- Actualmente en fase II.

Exenatida-XTEN
- Exenatida conjugada con XTEN, una fusión de 864 aminoácidos recombinantes y una proteína.
- Vida media del fármaco: 139 horas, mucho mayor que exenatida (2,4 horas).
- Actualmente en fase I.

Interacción de exenatida con receptor GLP-1

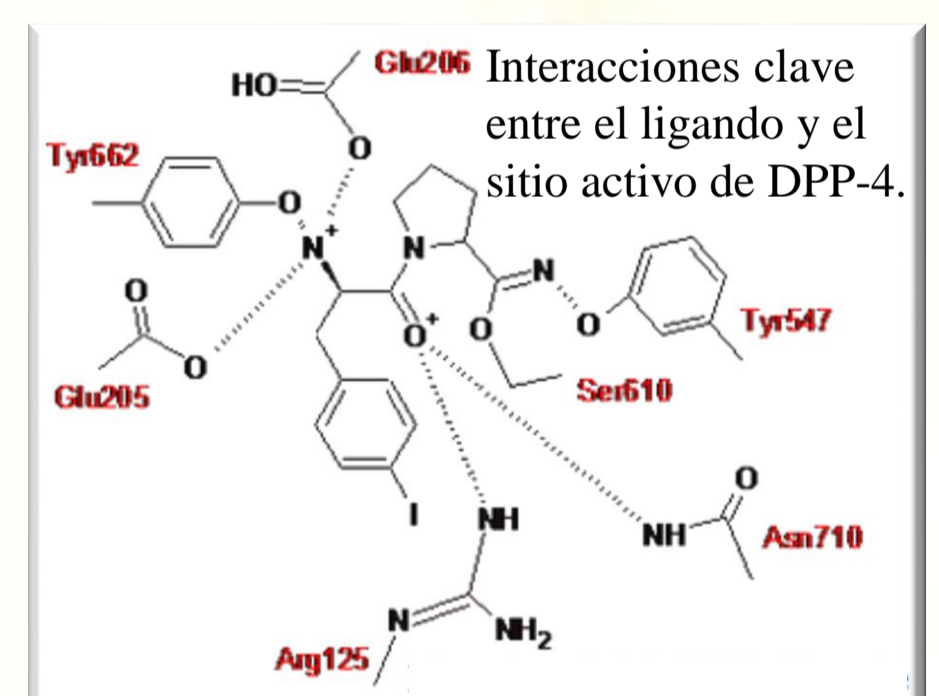
3.- Otros análogos de GLP-1

Dulaglutida: Trulicity®
- Unión covalente de análogo de GLP-1 a una región constante (Fc) de IgG4 humana → protege de la acción de DPP-IV.
- Induce pérdida de peso y reduce los niveles de HbA1c.
- 1 dosis/semana.
⚠ No usar en pacientes con antecedentes de neoplasia múltiple endocrina.

Taspoglutida
- Sustitución en las posiciones 8 y 35 de Gly y Ala por AIB → protege de la acción de DPP-IV.
- Asociada a ZnCl₂ → forma de depósito *in vivo*.
- Induce pérdida de peso, reduce glucemia y niveles de Hb1Ac.
- 1 dosis/semana.
- Abandonado en fase III → gran incidencia y gravedad de efectos adversos

4.- Inhibidores de DPP-IV

La dipeptidil peptidasa IV es una proteasa de serina encargada de degradar GLP-1 mediante el corte en la posición 8 de GLP-1 endógeno (correspondiente a alanina). Los inhibidores de DPP-IV suelen tener un grupo electrófilo que interacciona con la serina de la triada catalítica, impidiendo su acción y prolongando la vida media de GLP-1 así como sus acciones endógenas.



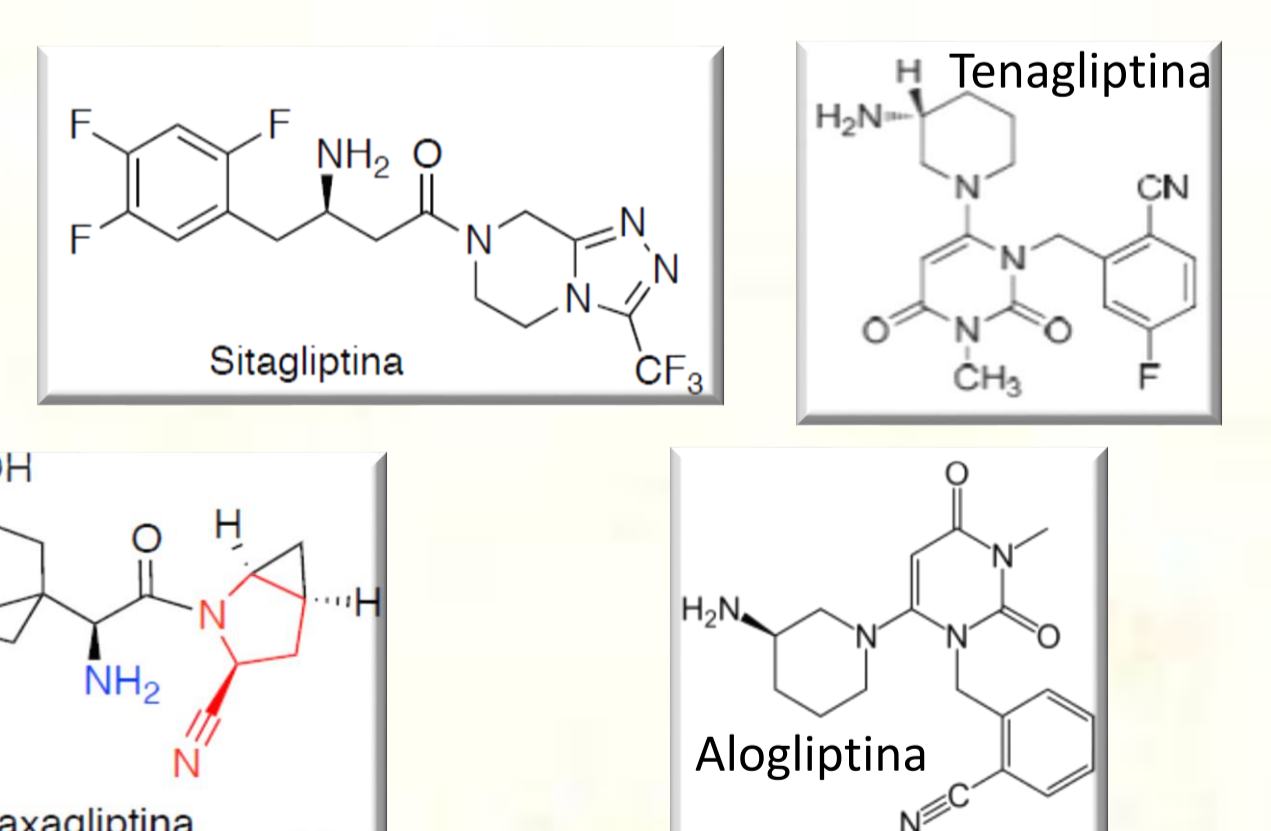
Inhibidores análogos al sustrato
- Son peptidomiméticos.

a) Basados en glicina: reversibles o irreversibles → según sustituyente de C-2 de anillo de pirrolidina.

- Derivados de 2-ciano pirrolidina: vidagliptina (Galvus®, Zomelis®) → ↓ estabilidad en solución.
- Pirrolidina fusionada a ciclopropilo: saxagliptina (Onglyza®).

b) Basados en β-amino amidas: sitagliptina (Januvia®).

Inhibidores no análogos al sustrato
- No peptidomiméticos.
Son mucho más numerosos que los análogos al sustrato.
Ejemplos: alogliptina (Nesina®) y tenagliptina (Zafatek®)



2.- Análogos de GLP-1 conjugados con albúmina

Liraglutida: Víctoa®
- Unión a albúmina + autoasociación *in vivo* → permite 1 dosis/día.
- Tiempo de vida media → 13 h.
- Reduce niveles de hiperglucemia e HbA1c, induce pérdida de peso y mejora función de células β.
⚠ No usar en pacientes con pancreatitis.

Semaglutida: NN9535
- Análogo de liraglutida.
- Sustitución en la posición 8 de Ala por AIB → mayor resistencia a DPP-IV.
- Tiempo de vida media → de 155 a 184 horas.
- Se prevé 1 dosis/semana.
- Actualmente en fase III.

Albiglutida: Eperzan®
- Sustitución en la posición 8 de Ala por Glu → resistencia a DPP-IV.
- Unión a albúmina en forma de dímero → forma de liberación modificada.
- Reduce hipoglucemia y niveles de Hb1Ac.
- No demostrada pérdida de peso significativa
- 1 dosis/semana.

Liraglutida

Estos tres análogos están unidos a una cadena de ácidos grasos en la Lys 20 (liraglutida y albiglutida) a ácido palmítico y semaglutida a un ácido graso de 18 C) y una sustitución de Arg por Lys en la posición 34. → Mejora unión a albúmina y dificulta aclaramiento renal.

Conclusiones

Las incretinas aportan muchos más efectos beneficiosos que los hipoglucemiantes orales, además de ser más eficaces (reducción de HbA1c). Los análogos de incretinas se presentan como el futuro del tratamiento de la diabetes tipo II, una enfermedad en alza en todo el mundo.

Sin embargo, quedan aún muchos aspectos por investigar y mejorar, como la vía de administración (subcutáneo) o la posología (desde 2 dosis/día), muy incómoda para el paciente.

Referencias

- 1.- Arechavaleta Granell, R. El efecto fisiológico de las hormonas incretinas. Johns Hopkins University Press, 2006, 6 (7A).
- 2.- Drucker, D. J. Minireview: The Glucagon-Like Peptides. Endocrinology, 2001, 142(2): 521-527.
- 3.- Menéndez Ramos, J. C.; Villacampa, M. Péptidos, lagartos y diseño de fármacos. Agentes antidiabéticos relacionados con las incretinas. Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia, 2013, 79 (4): 580-612.
- 5.- Thompson, A. M.; Trujillo, J. M. Dulaglutide: the newest GLP-1 receptor agonist for the management of type 2 diabetes. Ann Pharmacother., 2015, 49(3): 351-9.
- 6.- Wiedeman, P. DPP-IV Inhibition: Promising Therapy for the Treatment of Type 2 Diabetes, Progress in Medical Chemistry, 2007, 45: 71-73.