

**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**



**TRABAJO FIN DE GRADO**

**Mecanismos moleculares implicados en el desarrollo,  
crecimiento y funcionalidad de las células beta  
pancreáticas: factores implicados**

**Autor: Marta Cuenca Simón**

**Tutor: Carmen Álvarez Escolá**

**Convocatoria: Febrero 2017**

## INDICE

<b>-Resumen</b>	-----	<b>1</b>
<b>-Introducción y antecedentes</b>		
● La diabetes.	-----	<b>1</b>
● El páncreas.	-----	<b>2</b>
● Estructura pancreática.	-----	<b>2</b>
● El páncreas exocrino.	-----	<b>2</b>
● El páncreas endocrino.	-----	<b>3</b>
● Masa de células $\beta$ pancreática.	-----	<b>4</b>
<b>-Metodología</b>	-----	<b>5</b>
<b>-Resultados y discusión</b>		
● Función y señalización de las células $\beta$ .	-----	<b>6</b>
● Factores implicados en el crecimiento de las células $\beta$ .		
1. Factores de crecimiento insulínico.	-----	<b>7</b>
2. Serotonina.	-----	<b>10</b>
3. Betacelulina.	-----	<b>11</b>
4. Prolactina y lactógeno placentario.	-----	<b>12</b>
5. Betatrofina.	-----	<b>13</b>
6. Proteínas REG.	-----	<b>14</b>
<b>-Conclusión</b>	-----	<b>15</b>
<b>-Bibliografía</b>	-----	<b>16</b>

## RESUMEN

La diabetes es una de las patologías con mayor prevalencia hoy en día, en la cual se centran gran parte de las investigaciones actuales en la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas.

Se trata de relacionar la masa de las células  $\beta$  pancreáticas, su crecimiento, desarrollo y proliferación con posibles futuros tratamientos. Estos procesos se dan a cabo gracias a diversos factores transcripcionales, hormonas y moléculas de señalización, que serán el objetivo de estudio. La terapéutica de hoy en día supone una disminución de las afecciones de la enfermedad ya instaurada pero no alcanza una idea de calidad de vida del paciente diabético, por lo que en las nuevas estrategias terapéuticas se persigue rentabilizar tanto la salud del paciente como del sistema sanitario

## INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

### 1. La diabetes

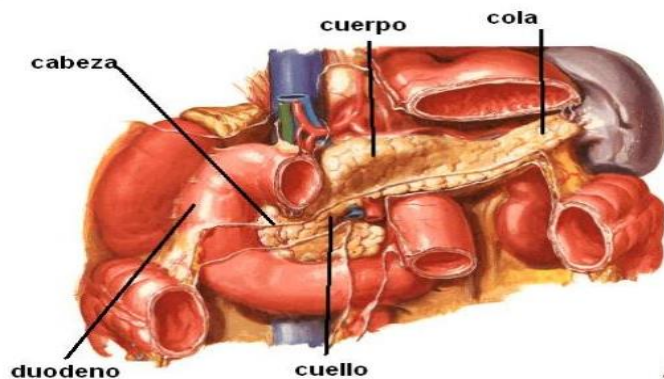
Es una enfermedad crónica del metabolismo en la que se produce un desequilibrio en la homeostasis de la glucosa aumentando sus niveles en sangre. En la diabetes tipo 1 o insulino-dependiente este desequilibrio es producido por la pérdida de la capacidad de sintetizar insulina del páncreas debido a que la masa de células beta se ve atacada total o parcialmente por un mecanismo autoinmune. La diabetes tipo 2 o insulino-independiente está caracterizada por una resistencia de los tejidos a la insulina haciendo que el metabolismo no sea capaz de metabolizar la glucosa correctamente, además actualmente se conoce también una reducción de la masa de células beta. Y por último la diabetes gestacional, que ocurre en el embarazo cuando las células beta son incapaces de compensar la demanda de insulina que fisiológicamente se produce durante el mismo.<sup>1</sup>

En la terapéutica de la enfermedad ha habido cierto éxito con el trasplante de los islotes en la diabetes tipo 1, donde varios pacientes lograron la independencia a la insulina durante un período limitado. Sin embargo, la falta de suficiente tejido donante y la autoinmunidad en curso han impedido que el trasplante de los islotes se convierta en una opción de tratamiento ampliamente disponible. En consecuencia, los investigadores están tratando actualmente de generar fuentes de reemplazo de células  $\beta$ , mediante la expansión de las mismas o generando de novo, in vitro, siendo de particular interés los factores de transcripción, las moléculas de señalización y las interacciones célula-célula que regulan las decisiones de destino celular dirigiendo las células progenitoras multipotentes a los linajes de células pancreáticas adecuadas.<sup>2</sup>

## 2. El páncreas

El páncreas es una glándula anexa del tubo digestivo, con células exocrinas que secretan enzimas al intestino y células endocrinas que liberan hormonas al torrente sanguíneo. Se trata de un órgano macizo, alargado y plano de unos 15 cm de largo y 5 de ancho que se dispone transversalmente en la parte superior y posterior de la cavidad abdominal, por detrás del estómago.<sup>2</sup>

## 3. Estructura pancreática



Las partes que constituyen el páncreas son:

- ❑ La cabeza: parte orientada hacia adelante y hacia la derecha, enmarcada por el duodeno.<sup>3</sup>
- ❑ El cuello o istmo del páncreas, une la cabeza al cuerpo, es una porción estrecha de unos 2 cm de longitud, y está limitado por: la porción superior del duodeno y la incisura pancreática, donde se encuentran los vasos mesentéricos superiores.<sup>3</sup>
- ❑ El cuerpo: situado hacia la izquierda y parte superior de la cabeza.<sup>3</sup>
- ❑ La cola: es la extremidad izquierda del páncreas, prolonga al cuerpo y se afina formando una lámina hacia delante, dirigida hacia el hilio del bazo.<sup>3</sup>

## 3. El páncreas exocrino

El páncreas exocrino, consiste en células acinares que secretan las enzimas digestivas en una compleja red ductal y constituye aproximadamente el 98 por ciento del órgano adulto.<sup>2</sup>

En el centro del acino se encuentran de 3 a 5 células centroacinares, éstas son células aplanadas que representan el inicio del sistema de conductos del páncreas.<sup>4</sup>

La secreción de las células acinares es estimulada por la colecistocinina producida por las células del tubo digestivo, y por la acetilcolina liberada por las terminaciones nerviosas

parasimpáticas postganglionares. Las células pancreáticas tienen receptores de estas sustancias en su membrana basal, cuando son estimuladas producen las enzimas digestivas: amilasa pancreática, lipasa pancreática, ADNasa, ribonucleasa; y las proenzimas: quimiotripsinógeno, tripsinógeno, procarboxipeptinasa y lactasa. Además es producido también el inhibidor de la tripsina que impedirá que la la tripsina se active dentro de la célula acinar para evitar la destrucción de la propia célula.<sup>4</sup>

La secreción de las células centroacinares y de los conductos intercalados es estimulada por la secretina que es producida por las células del tubo digestivo, cuando la secretina estimula los receptores de la membrana basal provoca la secreción de un líquido alcalino seroso rico en bicarbonato y con muy pocas enzimas digestivas que neutraliza y amortigua el quimo ácido que llega al duodeno procedente del estómago.<sup>4</sup>

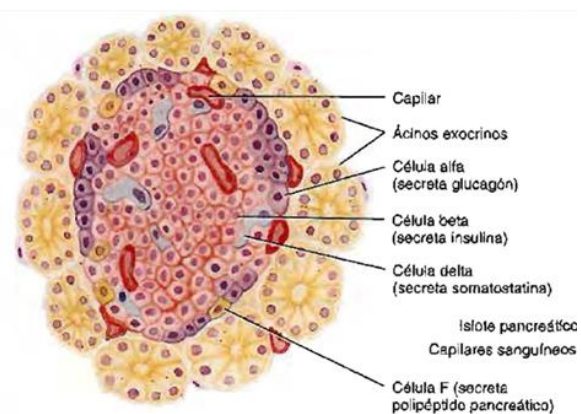
Por lo que la secreción de las enzimas y del líquido alcalino puede realizarse a la vez o de forma separada ya que las células que lo producen y los mecanismos son diferentes.<sup>4</sup>

#### 4. El páncreas endocrino

Intercalados dentro del parénquima acinar están los islotes de Langerhans, cerca de un millón de islotes en todo el páncreas, más numerosos en la zona de la cola, y cada uno de ellos contiene alrededor de 3000 células endocrinas productoras de hormonas, las cuales juegan un papel crítico en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa dentro del organismo.<sup>2</sup>

Estos islotes están muy vascularizados, ya que la secreción de los mismos va directamente al torrente sanguíneo, y este sistema de vascularización está estructurado de manera que la mayor parte de la sangre pasa primero por los islotes y a continuación por los acinos pancreáticos en los cuales influirá la secreción de los primeros.<sup>4</sup>

Cada islote es un micro-órgano que contiene al menos cuatro tipos diferentes de células productoras de hormonas incluyendo las células  $\beta$  (insulina),  $\alpha$  (glucagón),  $\delta$  (somatostatina),  $\epsilon$  (ghrelina) y PP (polipéptido pancreático).<sup>2</sup>



Historiadelamedicina.org. (2017). *Paul Langerhans (1847-1888)*

CÉLULA	HORMONA	ACCIÓN HORMONAL	%	LOCALIZACIÓN
<b><math>\alpha</math></b>	glucagón	Eleva la glucemia	20	Dispersas en todo el islote
<b><math>\beta</math></b>	insulina	Disminuye la glucemia	70	Concentradas en el centro del islote
<b><math>\delta</math></b>	somatostatina	Inhibe la liberación de glucagón e insulina	5	Dispersas en todo el islote
<b><math>\epsilon</math></b>	ghrelina	Estimula secreción (GH) y regula equilibrio energético	1	Dispersas en todo el islote
<b>PP</b>	Polipéptido pancreático	Inhibe las secreciones exocrinas del páncreas	1	Dispersas en todo el islote

El descubrimiento de las células insulares del páncreas fue llevado a cabo en 1869 por Paul Langerhans (1847-1888), enmarcado en una corriente histofisiológica en la que se aumentó el conocimiento de la estructura de los tejidos de forma notable con la mejora del microscopio.<sup>5</sup>

Tras varios trabajos de investigación y descubrimientos se centró en la estructura del páncreas como tema de tesis de su doctorado presentado bajo el título de *Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse*. En su experimentación utilizaba conejos a los que inyectaba un colorante (azul de Prusia) en el conducto pancreático para visualizar las ramificaciones y la estructura del sistema excretor. Así descubrió las células glandulares que secretan las enzimas digestivas pancreáticas, y distinguió varios tipos celulares, entre ellas unas descritas como: "...células pequeñas, de contenido prácticamente homogéneo y de forma poligonal, con núcleo redondeado sin nucleolo y unidas siempre de dos en dos o formando pequeños grupos"; de las cuales ignoraba su función, conocida más adelante por el histólogo francés G.E. Laguesse: fabricación de algún producto de secreción interna, y los denominó 'Islotes de Langerhans'.<sup>5</sup>

### 5. Masa de células $\beta$ pancreática

El tamaño de la masa de células  $\beta$  es determinado por su desarrollo durante la embriogénesis y la infancia, donde existe una alta tasa de replicación lo cual disminuye después y no se conocen datos que apoyen la neogénesis como fuente de crecimiento.<sup>6</sup>

Este período de crecimiento durante la gestación y la infancia es vulnerable a factores nutricionales, ambientales y genéticos. El desarrollo insuficiente de la masa de células  $\beta$  puede predisponer al desarrollo de diabetes: en los pacientes diabéticos existe un aumento de hasta tres veces la tasa de apoptosis de las células  $\beta$  pancreáticas.<sup>6</sup>

Existe un concepto en los últimos años en el que se dice que la masa de células  $\beta$  es 'dinámica', ya que aumenta y disminuye en tamaño y en actividad para lograr mantener un óptimo balance de la homeostasis glucídica. Los cambios en las células se pueden producir tanto en el número (hiperplasia) como en el tamaño (hipertrofia).<sup>7</sup>

El análisis del crecimiento de la población de las células  $\beta$  es complejo ya que existen varios procesos que contribuyen a su mantenimiento, gracias a los cuales la masa de células  $\beta$  va a aumentar lenta y progresivamente a lo largo de la vida.<sup>7</sup>

La masa de células  $\beta$  es el resultado del equilibrio entre los mecanismos que inducen su crecimiento y aquellos que provocan su destrucción. Entre estos se encuentra:



Contreras Zambrano, M. (2008)

-Replicación: división mitogénica de las células preexistentes.<sup>6</sup>

-Neogénesis: formación de nuevas células a partir de las células ductales epiteliales preexistentes.<sup>6</sup>

-Apoptosis: muerte celular programada de las células.<sup>6</sup>

En estos tres mecanismos están implicados una serie de factores los cuales los estimulan o inhiben, y en función de la expresión de estos factores en diferentes circunstancias fisiopatológicas variará la masa de células  $\beta$  y su actividad y en consecuencia la homeostasis de la glucosa. Entre ellos cabe destacar nutrientes como aminoácidos y ácidos grasos libres, hormonas como la insulina, la hormona del crecimiento (GH), IGFs, las incretinas (GLP-1 y GIP), prolactina y lactógeno placentario, la exendina, serotonina, betacelulina, betatrofina y proteínas REG entre otros. Nos centraremos en los IGFs, serotonina, betacelulina, prolactina y lactógeno placentario, betatrofina y proteínas REG debido a su mayor relevancia actualmente y últimos estudios realizados.<sup>7</sup>

## METODOLOGÍA

En este trabajo se ha hecho una revisión bibliográfica de diversos estudios publicados en PubMed, Medline, tesis doctorales y libros relacionados con el tema tratando de englobar algunos de los factores y moléculas implicados hasta la fecha en la masa de células beta pancreática y la diabetes.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 1. Función y señalización de las células $\beta$

En el islote las células  $\beta$  abarcan del 70 al 80% del total de las células. Estas son un tipo celular altamente especializado que se encarga de controlar la producción, procesamiento, almacenamiento y modulación de la secreción de insulina en respuesta a cambios en metabolitos, hormonas circulantes y neurotransmisores.<sup>8</sup>

Esta especialización está dada en gran medida por un grupo de factores transcripcionales que en su conjunto modulan la expresión tanto de la insulina como de otros componentes claves en el proceso de acoplar la síntesis y secreción de esta hormona en cantidades adecuadas para cubrir las demandas metabólicas del organismo.<sup>8</sup>

El mecanismo molecular de secreción de insulina en respuesta a las concentraciones plasmáticas de glucosa es un mecanismo complejo que se inicia con la detección de estos niveles glucémicos por parte de la célula  $\beta$ : la glucosa entra a la célula beta por GLUT1, una vez dentro es fosforilada para formar glucosa-6-fosfato por la hexoquinasa IV o glucoquinasa, paso que será el limitante en la glucólisis de la célula  $\beta$ .<sup>8</sup>

El aumento de la relación ATP/ADP gracias a la formación de ATP por la glucólisis y el metabolismo mitocondrial provoca el cierre del canal de  $K^+$  sensible a ATP, provocando una despolarización de la membrana plasmática, la apertura de los canales de calcio dependientes de voltaje y un flujo de calcio extracelular al interior de la célula, y esto hará que se fusionen los gránulos de insulina con la membrana plasmática y se libere la insulina.<sup>8</sup>

Esta secreción de insulina puede ser aumentada o disminuida por neurotransmisores tales como la acetilcolina o noradrenalina, y hormonas como el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), por medio de la activación de sus receptores en la célula  $\beta$ .<sup>8</sup>

Por lo que esto supone una función multicelular para la secreción de insulina, dependiente de la integración y señalización célula a célula en el islote pancreático. De esta manera se podría descartar la posibilidad de generar una célula con las características funcionales de la célula beta en un cultivo, no siendo un objetivo adecuado para resolver por ejemplo la escasez de donantes de islotes en el tratamiento de enfermedades como la diabetes.<sup>9</sup>

La propia insulina tiene un papel sobre la función y supervivencia de la célula  $\beta$ : al unirse a su receptor se promueve la autofosforilación del mismo, catalizando a su vez la posterior fosforilación en tirosina de proteínas como IRS (IRS1 e IRS2), que una vez fosforiladas

interactúan con moléculas de señalización y resulta en una cascada de fosforilaciones en las que se activan secuencialmente la fosfatidilinositol 3 kinasa(PI3K), la proteína kinasa PKD y Akt, una cinasa de serina/treonina que regula procesos como la supervivencia celular, la proliferación, el crecimiento y el metabolismo de nutrientes mediante la fosforilación de distintas proteínas como GSK3, FOXO y CREB.<sup>8</sup>

La vía de señalización de Ras activada por el receptor de insulina, activará las vías de las MAP quinasas ERK1/2, que regulan el crecimiento y diferenciación celular y la síntesis de proteínas que llevará a la síntesis de insulina. Además existen otras vías que modulan la función de las células beta, a través de receptores estimulados por neurotransmisores como la Acetilcolina y hormonas como el GLP-1, que activan las proteínas Gs y a la Adenilato Ciclasa. El GLP-1 es una hormona proteica que además de un factor importante para la síntesis y secreción de insulina, posee un efecto trófico para las células beta. Hay otras vías en respuesta al estrés oxidativo ocasionado por altos niveles de glucosa, como la vía de JNK, que suprimen la síntesis de insulina e interfieren en la acción de las células beta.<sup>8</sup>

## **2. Factores implicados en el crecimiento de las células beta**

### **2.1 Factores de crecimiento insulínico (IGFs)**

El estudio del efecto de la vascularización de los islotes pancreáticos sobre el crecimiento de las células beta está adquiriendo gran interés, ya que las células endoteliales que forman esta red vascular facilitan la llegada de los diferentes factores de crecimiento u hormonas hasta las células beta, condicionando de esta manera su proliferación y funcionalidad.<sup>10</sup>

El sistema de los IGFs se encuentran entre los factores de crecimiento más estudiados y implicados en el crecimiento de las células beta. Este sistema está integrado por dos ligandos (IGF-1 e IGF-2), dos receptores de membrana (IGF-1R e IGF-2R), seis proteínas transportadoras (IGFBPs) y múltiples IGFBP proteasas.<sup>11</sup>

#### **IG-1 Y IGF-2:**

Son péptidos de pequeño tamaño, estructuralmente parecidos a la pro-insulina, pero a diferencia de la insulina y otras hormonas, se expresan en casi todas las células del organismo no sólo en células específicas de tejidos concretos. El IGF-1 tiene 70 aminoácidos y está formado por cuatro dominios(A,B,C,D), de los cuales A y B se asemejan estructuralmente a

las cadenas A y B de la insulina, y C es similar al péptido C de la insulina. La secuencia aminoacídica de IGF-2 es idéntica en un 70% al IGF-1.<sup>12,13</sup>

### IGFBPs

Son las proteínas transportadoras que se encargan de llevar los IGFs por la sangre, líquido cerebroespinal y a través de la barrera de capilares hasta llegar a sus células diana. Por lo que no sólo se encargan del transporte sino de regular su biodisponibilidad, ya que constituyen un modo de reserva con una liberación lenta de los mismos en los tejidos y al torrente sanguíneo, aumentan su vida media, evitan la sobreestimulación de la proliferación celular y limitan su interacción con los receptores.<sup>14</sup>

### IGFBPs proteasas

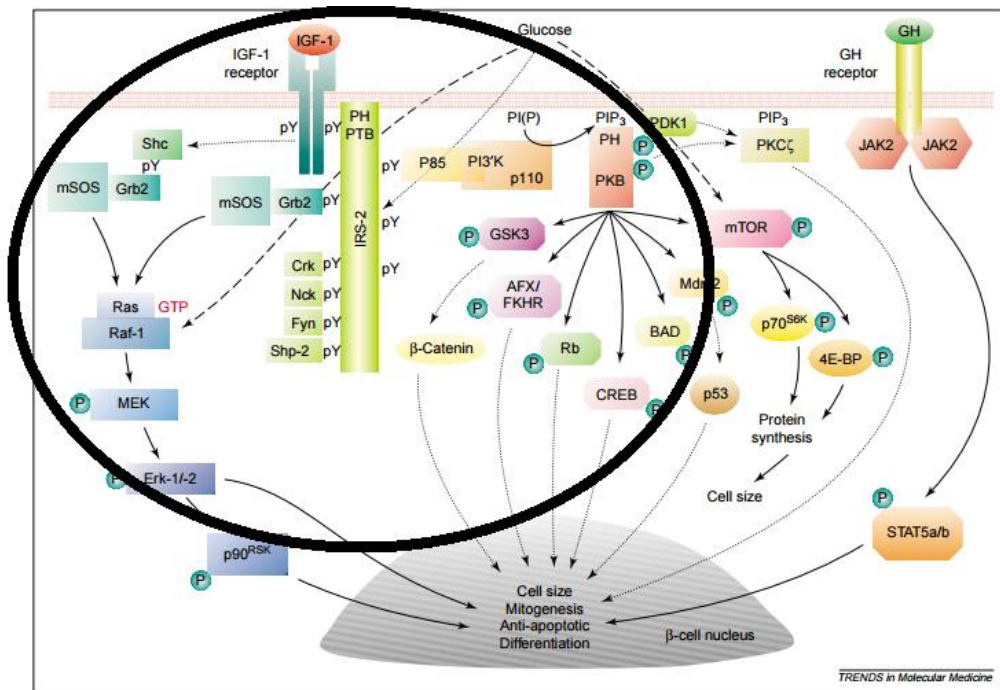
Rompen las proteínas de unión impidiéndolas unirse a los IGFs. Hay un grupo muy heterogéneo de enzimas, desde catepsinas hasta metaloproteasas de la matriz extracelular.<sup>14</sup>

### Receptores IGFs

Se conocen tres tipos de receptores con los que interaccionan IGF-1 y IGF-2, pero desencadenan sus acciones biológicas fundamentalmente a través del receptor IGF-1R tirosina kinasa. Este receptor es una glicoproteína que consiste en dos heterodímeros formados por una subunidad  $\alpha$  extracelular y una subunidad  $\beta$  transmembrana. Cada subunidad  $\alpha$  se une a una subunidad  $\beta$  por puentes disulfuro, formando así una unidad  $\alpha\beta$ , que se unirá a otra unidad idéntica por puentes disulfuro formando el receptor. El IGF-1R tiene un 84% similitud con el receptor de insulina (IR) en la región tirosina kinasa del dominio  $\beta$ , pero cada receptor une específicamente sus ligandos. En el IR a pesar de poder unirse el IGF-1, presenta una afinidad 100 veces mayor por la insulina.<sup>15</sup>

Además existen receptores híbridos entre el IGF-1R y el IR, que presenta alta afinidad por el IGF-1 pero muy baja para la insulina. La capacidad de estos receptores de desencadenar una respuesta depende de la presencia de isoformas del IR: IGF-1r/IR-A une IGF-1, IGF-2 e insulina, mientras que el IGF-1R/IR-B une IGF-1 con alta afinidad, IGF-2 con poca afinidad y no une insulina.<sup>15</sup>

## Implicación vía IGF-1 en la supervivencia y muerte de las células $\beta$



Sale E.M., Sale G.J. Protein Kinase B: signalling roles and therapeutic targeting.

Los IGFs inhiben señales apoptóticas y favorecen la supervivencia y proliferación celular a través de la vía de transducción de señales PI3K/PKB. El IGF-1 estimula el crecimiento y desarrollo de las células mediante la unión a su receptor (IGF-1R) con actividad tirosina kinasa intrínseca, y desencadena su autofosforilación y la fosforilación en tirosina de diferentes proteínas intracelulares, entre las que destaca la familia de sustratos del receptor de insulina (IRs), y de forma destacada en célula  $\beta$  el IRS-2.<sup>16,17</sup>

Una vez fosforilado el IRS-2, queda anclado a los residuos de fosfotirosina de las subunidades  $\beta$  del IGF-1R a través de su dominio PTB situado en la región N-terminal. De esta manera el IRS-2 es capaz de secuestrar a la fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3K) a través de su dominio SH2 de su subunidad reguladora (p85). La otra subunidad de la PI3K es una subunidad catalítica encargada de transferir un grupo fosfato desde el ATP a los fosfatidilinositoles difosfato (PIP2) de la membrana plasmática.<sup>16,17</sup>

La PI3K activada transforma los PIP2 en fosfatidilinositoles trifosfato (PIP3), los cuales actúan como mensajeros secundarios activando a las proteínas kinasa PDK1 y PKC. A continuación la proteína PDK1 activa a la PKB, que es una proteína serina/treonina muy importante para la diferenciación, crecimiento y supervivencia de las células  $\beta$ : se ha visto que la sobreexpresión de esta proteína incrementa la masa de células  $\beta$  y que en pacientes con diabetes tipo 2 la activación de la misma está disminuida.<sup>16,17</sup>

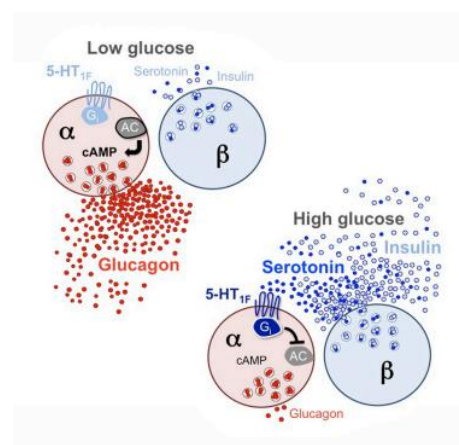
La PKB tiene una gran cantidad de proteínas sustrato entre las que se incluye la glucógeno sintasa kinasa-3 (GSK3), implicada en la supervivencia y proliferación de las células  $\beta$  pancreáticas y cuya actividad es inhibida por fosforilación. La inactivación de la GSK3 permite la activación de la  $\beta$ -catenina, implicada en favorecer la proliferación celular e inhibir la apoptosis. Por el contrario, tiene otros sustratos que al ser fosforilados se activan, como la mTOR, que es una proteína serina/treonina kinasa y activa factores implicados en la traducción de proteínas esenciales para la progresión del ciclo celular y por tanto un papel clave en la supervivencia y proliferación celular.<sup>16,17</sup>

Además la proteína PKB puede fosforilar directamente determinados factores de transcripción (NF- $\kappa$ B, CREB) los cuales contribuyen a promover la entrada en el ciclo celular e inducen la expresión de diversos genes antiapoptóticos. También PKB inactiva factores de transcripción de la familia FOXO y p53, disminuyendo la expresión de genes proapoptóticos y causando aumento de la supervivencia celular.<sup>16,17</sup>

A pesar de todo la activación de la vía IRS-2/PI3K/PKB no puede inducir por sí sola la mitogénesis de las células  $\beta$ , siendo indispensable la participación de la vía de las proteínas kinasas activadas por mitógenos (MAPKs). Además la glucosa es un papel fundamental en la activación de todas estas señales ya que de su metabolismo va a depender la actividad del IGF-1, y aunque no es capaz de estimular por sí sola la PKB, se ha visto que a concentraciones elevadas la glucosa provoca una sobreexpresión específica de IRS-2 y en consecuencia la activación de la vía PI3K/PKB.<sup>16,17</sup>

## 2.2 Serotonina

Las células beta pancreáticas producen y secretan serotonina cuando se estimulan con aumentos de la concentración de glucosa: la secreción de serotonina de las células beta disminuye los niveles de AMP cíclico (cAMP) en las células alfa vecinas a través de los receptores 5-HT<sub>1F</sub> e inhibe la secreción de glucagón. Sin aporte serotoninérgico se pierde la capacidad reguladora en la secreción de glucagón de las células alfa en respuesta a la concentración de glucosa.<sup>18</sup>



Almaça, J and cols. (2016).

La serotonina representa una señal autocrina en el islote pancreático que aumenta la masa de células beta, esta es liberada junto con la insulina jugando un papel en el metabolismo y mantenimiento del balance energético.<sup>18</sup>

Hasta la realización de los últimos estudios se sabía que de manera casi exclusiva durante situaciones de una mayor demanda metabólica tales como el embarazo o una dieta rica en grasas las células beta aumentan la síntesis de serotonina y la segregan para mejorar la secreción de insulina, promoviendo la exocitosis de gránulos de insulina de manera independiente al receptor mediante la serotonilación de pequeñas GTPasas de la familia Rab; y estimulan la proliferación de células beta a través de receptores 5-HT2B y 5-HT3.<sup>18</sup>

Pero recientemente se ha sabido que también es sintetizada y liberada de las células beta en condiciones fisiológicas regulares: se examinó la expresión de la triptófano hidroxilasa (Tph1), enzima limitante en la síntesis de la periferia, y la mayoría de las células beta la expresaron. Además se trataron los islotes con el inhibidor de Tph o p-clorofenilalanina (PCPA) y se redujo así el número de células positivas a la serotonina.<sup>18</sup>

También fue examinada la aminoácido decarboxilasa aromática (AADC) y se encontró que se expresaba en la mayoría de las células de los islotes.<sup>18</sup>

La disponibilidad de triptófano como precursor resulta limitante, de hecho la restricción dietética del mismo reduce la síntesis de serotonina en las células beta. Los niveles intracelulares del mismo dependen adicionalmente de su degradación por la enzima inducible indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), expresada en las células beta.<sup>18</sup>

La captación de serotonina en gránulos requiere el transportador de monoamina vesicular tipo 2 (VMAT2), que se expresa en células beta, por lo tanto la serotonina puede acumularse en estas células y los mecanismos de liberación están basados en los transportadores vesiculares (VMAT2) y de membrana (SERT).<sup>18</sup>

Los efectos de la señalización de la serotonina exógena en el islote presentan una disminución de la secreción de somatostatina dependiente de la concentración y efectos insignificantes sobre la secreción de insulina inducida por la glucosa.<sup>18</sup>

### **2.3 Betacelulina**

La betacelulina (BTC) es un miembro de la familia del factor de crecimiento epidérmico y desempeña un papel importante en la regulación del crecimiento y diferenciación de las células beta pancreáticas. Las acciones promotoras del crecimiento de BTC están mediadas

por receptores del factor de crecimiento epidérmico (ErbBs): ErbB-1 y ErbB-2 específicamente, y a través de la activación de los mismos se aumenta la expresión del receptor de insulina ( IRS-2), contribuyendo a la regeneración de las células beta.<sup>19</sup>

BTC promueve la neogénesis de células beta del conducto pancreático, por lo tanto, mejora el control glucémico después de la destrucción selectiva de células beta.<sup>19</sup>

Las vías de señalización mediadas por los receptores ErbB-1 y ErbB-2 implican la activación de Ras, MAPK y la vía Akt activada por PI3K, que activa varias proteínas nucleares, incluida la ciclina D, una proteína necesaria para la progresión celular de fase G1 a S, la cual se transloca de citosol al núcleo por tratamiento con BTC.<sup>19</sup>

Recientemente, muchos estudios han demostrado que varios factores de transcripción están involucrados en la proliferación inducida por BTC. Uno de estos factores de transcripción, CREB, conduce a la expresión de genes para la función de las células beta y la supervivencia y juega un papel en la mediación de los efectos de la exendina-4 y la BTC.<sup>19</sup>

A comienzos de la época de los 90' investigadores de la diabetes descubrieron un compuesto en la glándula salival del Monstruo de Gila, el cual se libera por el tracto digestivo y torrente sanguíneo tras la ingestión de alimentos. Este compuesto es la exendina-4, que actúa de manera similar al GLP-1, prepara al cuerpo del Gila para recibir procesar y almacenar nutrientes, y tiene cierta implicación en la regeneración del intestino que se atrofia entre las esporádicas comidas para reservar la energía. Además, la exendina-4 permanece mucho más tiempo en el organismo ya que tiene una vida media más larga que el GLP-1. Por lo que es un compuesto importante en la regulación de la homeostasis de la glucosa, del que *Lilly y Amylin Pharmaceuticals* han desarrollado una versión sintética (exenatida) para el tratamiento de la diabetes tipo 2.<sup>19</sup>

#### **2.4 Prolactina y lactógeno placentario**

La resistencia a la insulina desde la mitad hasta el final del embarazo supone un esfuerzo fisiológico para las células  $\beta$  pancreáticas, que deben responder aumentando la secreción de insulina para mantener la homeostasis de la glucosa. Esta respuesta se consigue a través de una expansión de la masa de células beta inducida por las hormonas prolactina y lactógeno placentario humano (HPL). Este hecho se puede confirmar al coincidir el pico de la proliferación de células beta con el aumento de los niveles circulantes de estas hormonas.<sup>20</sup>

Cuando se produce una respuesta compensatoria insuficiente resultará en hiperglucemia materna, como ocurre en la diabetes mellitus gestacional (GDM). Esta respuesta insuficiente

es indicativa de un defecto subyacente en la función de las células, que es a su vez la base fisiopatológica de alto riesgo de progresión postparto a prediabetes y diabetes tipo 2.<sup>20</sup>

Los modelos clínicos han demostrado que la prolactina y el lactógeno placentario humano derivado de la placenta se unen al receptor de prolactina (PRLR) de las células beta e inducen una serie de mediadores intracelulares que finalmente estimulan el crecimiento y la proliferación de las células beta. Este receptor resulta esencial para la expansión de las células beta en el embarazo.<sup>20</sup>

Los efectos beneficiosos de la prolactina sobre la fisiología de las células beta se pueden extender también no sólo al estado fisiológico del embarazo sino a sistemas de cultivo celular donde la prolactina aumenta la proliferación inhibiendo las caspasas clave de las vías extrínsecas e intrínsecas que conducen a la apoptosis de los islotes y promueven la supervivencia de las células.<sup>20</sup>

La pérdida de la señalización de PRLR en las células resultará en diabetes gestacional, reducción de la proliferación y fallo en la expansión de la masa de las células beta durante el embarazo. Ésta pérdida de señal inhibe la expresión del factor de transcripción Foxm1, las ciclinas G1/S y G2/M, y la hidroxilasa triptófano 1 (Tph1), implicada en la síntesis de serotonina. Pero se desconoce el mecanismo de señalización del PRLR para inducir la expresión de estos factores.<sup>21</sup>

## 2.5 Betatrofina

El grupo de Douglas A. Melton de la Universidad de Harvard identificó una proteína circulante secretada por el hígado en estados resistentes a la insulina que es suficiente para aumentar en gran cantidad y específicamente la tasa de replicación, dando como resultado un aumento de la masa de células  $\beta$  con el tiempo. Esta proteína fue nombrada betatrofina y se describieron sus características como potencial candidato para la medicina regenerativa en diabetes. El nombre del gen humano de esta proteína es C19orf80, también anotado como TD267, LOC559088, RIFL, Lipasin, ANGPTL8 y betatrophin.<sup>22</sup>

En las terapias regenerativas de la diabetes dirigidas a la reconstitución de la masa funcional de las células  $\beta$ , se trata de salvar una de las mayores cargas y costes tanto para el paciente como para la salud pública que son las complicaciones tardías de la enfermedad, y se espera que con estas nuevas vías los pacientes puedan recuperar un mejor control de la glucemia que es uno de los parámetros más críticos en la prevención de estas complicaciones.<sup>22</sup>

La betatrofina contiene una señal de secreción N-terminal predicha, que ha sido demostrado al ver que las células con los plásmidos de expresión que codifican la betatrofina segregan la

proteína al medio de cultivo. Se han podido detectar betatrofinas endógenas en muestras de suero humano confirmando que es una molécula que circula naturalmente, pero la ablación parcial de células  $\beta$  que también da como resultado una respuesta proliferativa de células  $\beta$  mostró niveles inalterados de expresión de la proteína, por lo que la betatrofina puede estar impulsando una respuesta fisiológica específica pero no participa en la regeneración después de una lesión aguda de células  $\beta$ .<sup>22</sup>

En el estudio realizado in vivo, se logró la expresión en el hígado mediante la inyección hidrodinámica de la cola de los plásmidos de expresión que codifican la betatrofina humana y dió como resultado un aumento específico de 17 veces en la velocidad de replicación de las células  $\beta$  en relación con los inyectados con control, con un aumento de 3 veces en la masa de células  $\beta$ . Se sugiere que fragmentos de betatrofina pueden inducir la replicación de las células  $\beta$ , y se plantea la investigación de un efecto sinérgico de los mismos suficiente para conducir una respuesta similar a la de la betatrofina nativa.<sup>22</sup>

Recientemente se han publicado algunos estudios como el de Yan Wang en los que los ratones deficientes en betatrofina muestran un metabolismo normal de la glucosa, lo que pone en duda la necesidad de que la proteína mantenga una masa funcional de células  $\beta$  en ratones con sensibilidad normal a la insulina, y se especula que tenga un efecto indirecto posiblemente ligado al aumento de la circulación de lípidos/triglicéridos u otros metabolitos detectados por la célula  $\beta$ . Por lo que son necesarios una serie de estudios para evaluar el potencial de la betatrofina en la terapia regenerativa de la diabetes, pero abre las puertas al descubrimiento y aislamiento de factores del hígado implicados en el desarrollo de la masa de las células  $\beta$  pancreáticas.<sup>22</sup>

## **2.6 Proteínas REG**

Uno de los signos distintivos de la diabetes es la disminución de la masa funcional de las células  $\beta$ , y la regeneración de las mismas se produce a una tasa basal en tejidos adultos normales y aumenta en ciertas condiciones como embarazo y obesidad.<sup>23</sup>

La proteína Reg (Regenerating gen) podría ser una de los responsables del proceso regenerativo. Los genes aislados de islotes pancreáticos de ratas codifican un factor de crecimiento autocrino/paracrino, y constituyen una familia multigénica: familia Reg; que consta de cuatro subtipos (I,II,III,IV). El primer gen aislado en ratas fue Reg I, el cual no se expresa en condiciones fisiológicas, sino en respuesta a mediadores inflamatorios como la interleucina-6(IL-6) y el análogo glucocorticoide dexametasona (Dx), considerado un

elemento esencial en la  $\beta$  regeneración tisular. En humanos, se aislaron cinco genes de la familia REG (REG I  $\alpha$ , REG I  $\beta$ , REG III, HIP / PAP y REG IV), pero no se conoce cuál se expresa durante la regeneración de las células beta.<sup>23</sup>

Tras el estudio realizado en *Department of Biochemistry, Nara Medical University, Japan(2015)*, se encuentra que los genes REG I  $\alpha$  y REG I  $\beta$  son los más significativos en la regeneración de las células beta humanas, siendo la proteína REGI $\alpha$  humana la responsable de promover la proliferación de células RINm5F e islotes de ratón. Por lo que tanto en seres humanos como en ratas las proteínas REG I pueden ser inducidas en condiciones inflamatorias funcionando como factor de crecimiento para las células beta.<sup>23</sup>

Además de las células beta se ha visto el aumento de REG I $\alpha$  en otros tipos de células como en cáncer gástrico, de colon o células salivales, a través de la inducción por IL-6 y la activación de STAT3. Pero en el caso de las células pancreáticas se requiere de la activación tanto de IL-6 como de Dx.<sup>23</sup>

La vía JAK/STAT parece ser la esencial para la inducción tanto de REG I  $\alpha$  como de REG I  $\beta$  pero cada uno de ellos es regulado también independientemente por otros factores de transcripción en condiciones fisiológicas y patológicas.<sup>23</sup>

En los cinco genes de la familia REG humanos, las expresiones de REG I  $\alpha$  y REG I  $\beta$  son significativamente mayores bajo la presencia de IL-6 y Dx, por lo que bajo condiciones inflamatorias estas proteínas se incrementan y funcionan como factores de crecimiento para las células  $\beta$  facilitando la proliferación, de manera que los polimorfismos y/o mutaciones en los promotores de estas proteínas o de los factores implicados en la vía JAK/STAT pueden estar implicados en la incidencia y patología de la diabetes.<sup>23</sup>

## CONCLUSIÓN

La búsqueda de la relación de los factores transcripcionales y moléculas de señalización: los factores de crecimiento insulínico (IGFs), la serotonina, betacelulina, prolactina y lactógeno placentario, betatrofina y proteínas REG, entre otros; con la masa de células beta pancreáticas se ha ido abriendo camino en los últimos años. Se trata de encontrar nuevas alternativas de tratamiento para la diabetes dejando atrás las actuales estrategias terapéuticas que sólo abarcan las afecciones de la enfermedad instaurada.

Pero aún quedan muchos estudios que realizar ya que no existe una vía directamente implicada y fácil de atacar en el tratamiento de la diabetes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Texasheart.org. (2016). *Síndrome metabólico - Instituto del Corazón de Texas (Texas Heart Institute)*. [online] Available at: [http://www.texasheart.org/HIC/Topics\\_Esp/Cond/metabolic\\_sp.cfm](http://www.texasheart.org/HIC/Topics_Esp/Cond/metabolic_sp.cfm) [Accessed 25 Jan. 2017].
2. Guney, M. and Gannon, M. (2009). Pancreas cell fate. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*, 87(3), pp.232-248.
3. Latarjet, M. and Ruiz Liard, A. (2006). *Anatomía humana*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
4. Aprendermedicina.com. (2017). *Inicio - AprenderMedicina.com*. [online] Available at: <http://www.aprendermedicina.com/index.php> [Accessed 25 Jan. 2017].
5. Historiadelamedicina.org. (2017). *Paul Langerhans (1847-1888)*. [online] Available at: <http://www.historiadelamedicina.org/langerhans.html> [Accessed 25 Jan. 2017]
6. Contreras Zambrano, M. (2008). Disfunción beta pancreática. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, [online] v.6(n.3). Available at: [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1690-31102008000300002](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102008000300002) [Accessed 25 Jan. 2017].
7. Bonner-Weir. S. Life and death of the pancreatic beta-cells. *TEM*.11 (9): 375-378 (2000b).
8. Lazo-de-la-Vega-Monroy, M. and Fernández-Mejía, C. (2009). Factores transcripcionales en la célula  $\beta$  adulta. *Revista de Investigación Clínica RINCÓN DEL RESIDENTE*, Vol. 61(Núm. 5), pp.428-446.
9. Ball, S. and Barber, T. (2003). Molecular development of the pancreatic  $\beta$  cell: implications for cell replacement therapy. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 14(8), pp.349-355.
10. Remacle C., Dumortier O., Bol V., Goosse K., Romanus P., Theys N., Bouckenooghe T., Reusens B. Intrauterine programming of the endocrine pancreas. *Diab Obes Metab* 9 Suppl.2: 196-209 (2007).
11. Le Roith D. Clinical relevance of systemic and local IGF-1: lessons from animal models. *Pediatr Endocrinol Rev*. 5 Suppl 2: 739-43. Review (2008)
12. Bach L.A. The Insulin-like Growth Factor System: Towards Clinical Applications. *Clin Biochem Rev*. 25(3): 155-64 (2004)
13. Murphy R., Baptista J., Holly J., Umpleby A.M., Ellard S., Harries L.W., Crolla J., Cundy T., Hattersley A.T. Severe intrauterine growth retardation and atypical diabetes

associated with a translocation breakpoint disrupting regulation of the insulin-like growth factor 2 gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 93 (11): 4373-80 (2008)

14. Holly J., Perks C. The role of insulin-like growth factor binding proteins. *Neuroendocrinology.* 83(3-4): 154-60 (2006)
15. Werner H., Weinstein D., Bentov I. Similarities and differences between insulin and IGF-1: structures, receptors, and signalling pathways. *Arch Physiol Biochem.* 114 (1): 17-22 Review (2008).
16. Sale E.M., Sale G.J. Protein Kinase B: signalling roles and therapeutic targeting. *Cell Mol Life Sci Review* 65 (1): 113-27 (2008)
17. Trotman L.C., Alimonti A., Scaglioni P. P., Koutcher J. A., Cordon-Cardo C., Pandolfi P.P. Identification of a tumour suppressor network opposing nuclear Akt function. *Nature* 441 (7092): 523-7 (2006)
18. Almaça, J., Molina, J., Menegaz, D., Pronin, A., Tamayo, A., Slepak, V., Berggren, P. and Caicedo, A. (2016). Human Beta Cells Produce and Release Serotonin to Inhibit Glucagon Secretion from Alpha Cells. *Cell Reports*, 17(12), pp.3281-3291.
19. Oh, Y., Shin, S., Lee, Y., Kim, E. and Jun, H. (2011). Betacellulin-Induced Beta Cell Proliferation and Regeneration Is Mediated by Activation of ErbB-1 and ErbB-2 Receptors. *PLoS ONE*, 6(8), p.e23894.
20. Retnakaran, R., Ye, C., Kramer, C., Connelly, P., Hanley, A., Sermer, M. and Zinman, B. (2016). Maternal Serum Prolactin and Prediction of Postpartum  $\beta$ -Cell Function and Risk of Prediabetes/Diabetes. *Diabetes Care*, 39(7), pp.1250-1258.
21. Banerjee, R., Cyphert, H., Walker, E., Chakravarthy, H., Peiris, H., Gu, X., Liu, Y., Conrad, E., Goodrich, L., Stein, R. and Kim, S. (2016). Gestational Diabetes Mellitus From Inactivation of Prolactin Receptor and MafB in Islet  $\beta$ -Cells. *Diabetes*, 65(8), pp.2331-2341.
22. Ahnfelt-Rønne, J. and Madsen, O. (2014). Betatrophin. *Islets*, 6(2), p.e28686.
23. Yamauchi, A., Itaya-Hironaka, A., Sakuramoto-Tsuchida, S., Takeda, M., Yoshimoto, K., Miyaoka, T., Fujimura, T., Tsujinaka, H., Tsuchida, C., Ota, H. and Takasawa, S. (2015). Synergistic Activations of REG I $\alpha$  and REG I $\beta$  Promoters by IL-6 and Glucocorticoids through JAK/STAT Pathway in Human Pancreatic  $\beta$  Cells. *Journal of Diabetes Research*, 2015, pp.1-12.