



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

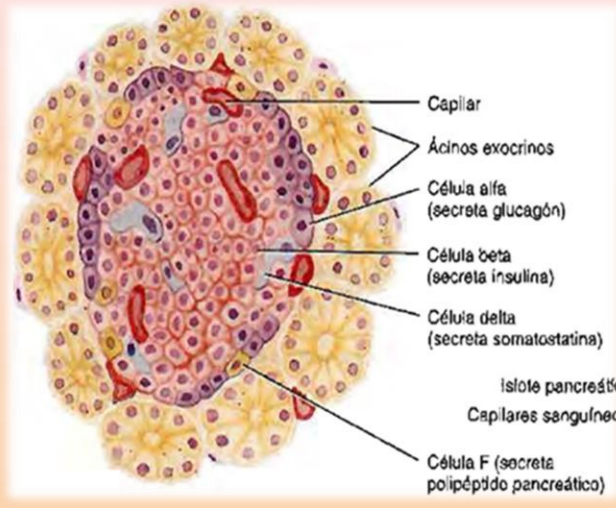
Autor: Marta Cuenca Simón

Universidad Complutense Madrid: Facultad de Farmacia

INTRODUCCIÓN

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 este desequilibrio es producido por la pérdida de la capacidad de sintetizar insulina debido a que la masa de células beta se ve destruida total o parcialmente por un mecanismo autoinmune. La diabetes tipo 2 está caracterizada por una resistencia de los tejidos a la insulina impidiendo el metabolismo correcto de la glucosa, además actualmente se conoce también una reducción de la masa de células beta.

En la **terapéutica de la enfermedad** 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. Los investigadores están tratando actualmente de generar fuentes de reemplazo de células β , 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** implicadas en el crecimiento, desarrollo y proliferación de las células beta.

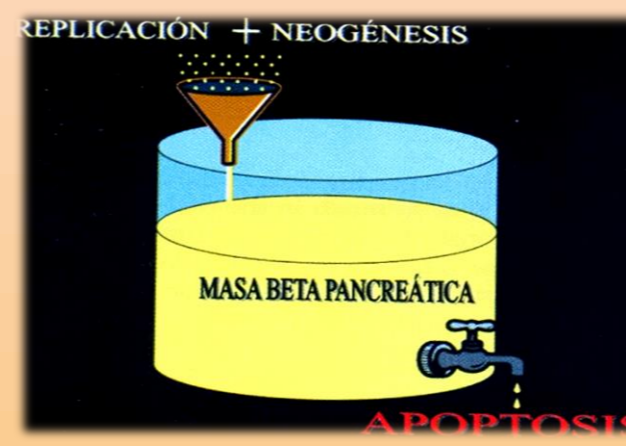


El **páncreas** es una glándula anexa del tubo digestivo, con células exocrinas que secretan enzimas al intestino y células endocrinas que liberan hormonas al torrente sanguíneo. En el **páncreas endocrino**, intercalados dentro del parénquima acinar están los **Islotes de Langerhans**, que contienen cuatro tipos de células ($\beta, \alpha, \delta, \epsilon$ y PP y epsilon).

CÉLULA	HORMONA	ACCIÓN HORMONAL	%	LOCALIZACIÓN
α	glucagón	Eleva la glucemia	20	Dispersas en todo el islote
β	insulina	Disminuye la glucemia	70	Concentradas en el centro del islote
δ	somatostatina	Inhibe la liberación de glucagón e insulina	5	Dispersas en todo el islote
ϵ	ghrelina	Estimula la secreción (GH) y regula el equilibrio energético	1	Dispersas en todo el islote
PP	Polipéptido pancreático	Inhibe las secreciones exocrinas del páncreas	del 1	Dispersas en todo el islote

Masa de células β pancreática

Es el resultado del equilibrio entre los mecanismos que inducen su crecimiento y aquellos que provocan su destrucción. Entre estos se encuentra: la replicación, la neogénesis y la apoptosis.



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Función y señalización de las células β

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. Esto supone una función multicelular, dependiente de la integración y señalización célula-célula en el islote pancreático.

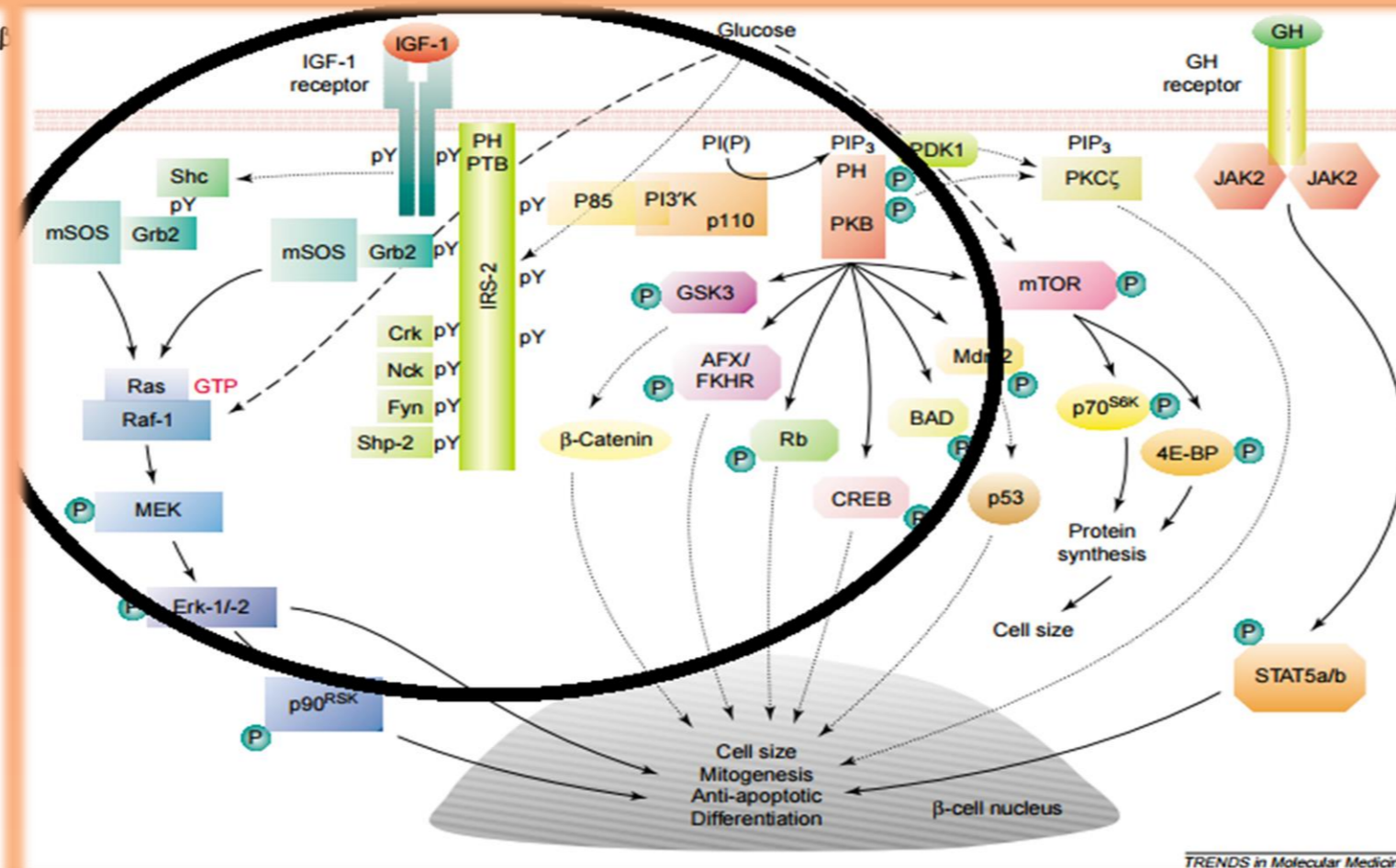
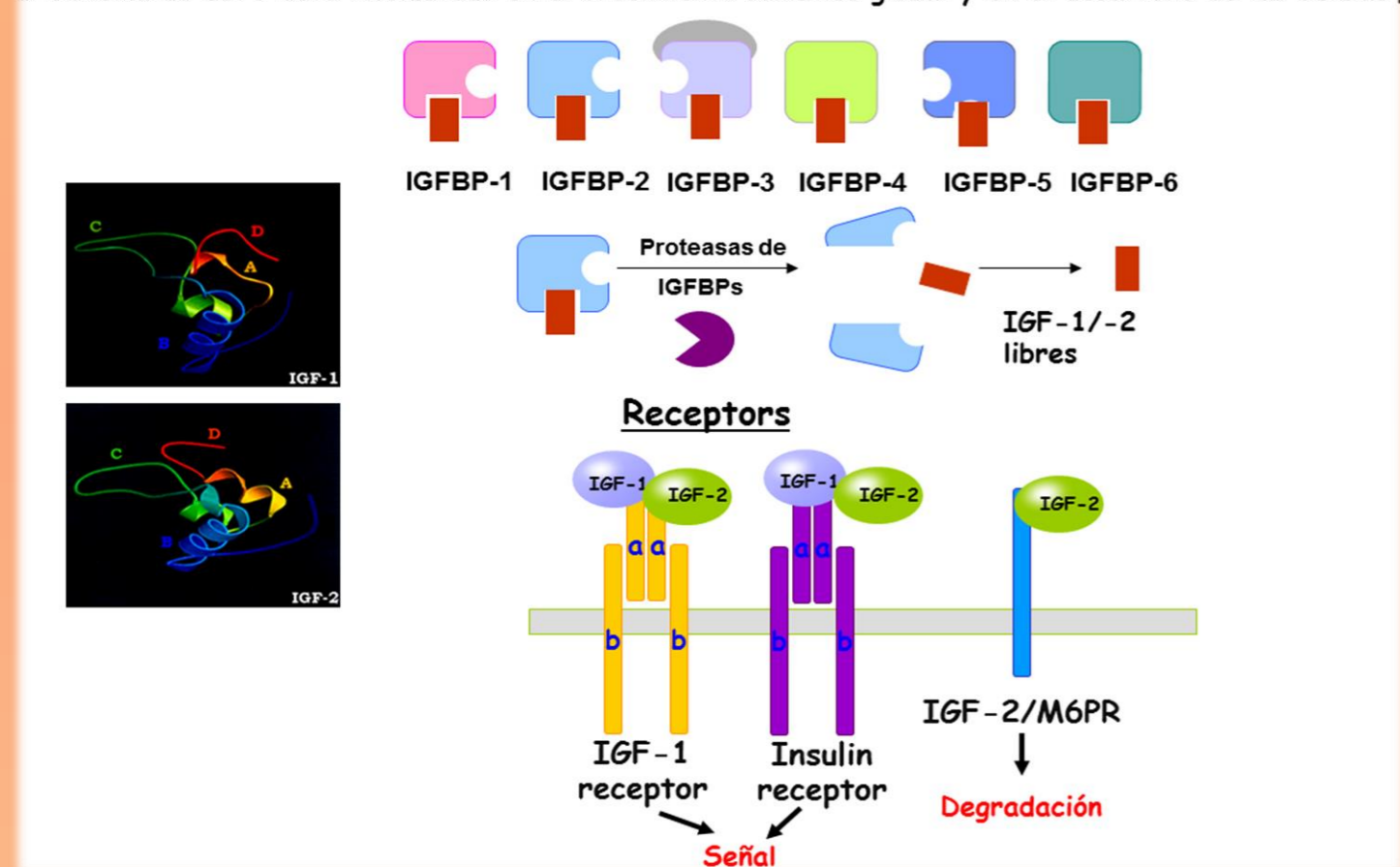
Papel insulina sobre la función y supervivencia de la célula β



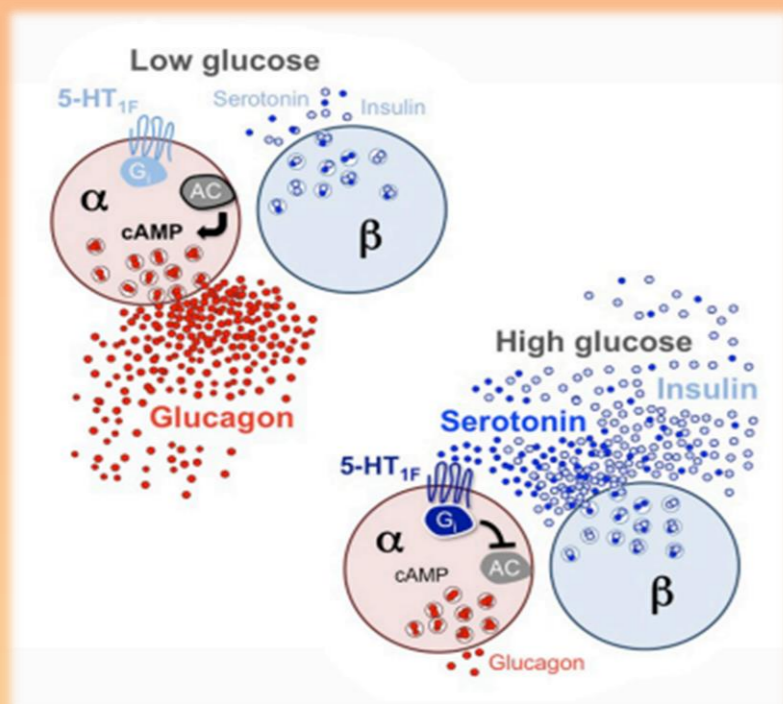
Factores implicados en el crecimiento de las células beta

1. Factores de crecimiento similares a la insulina (IGFs)

El sistema de IGFs está involucrado en el crecimiento somático global y en el desarrollo de las células β .



2. Serotonina



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.

Es sintetizada en las propias células beta, se examinó la expresión de la **triptófano hidroxilasa (Tph1)**, y la **aminoácido decarboxilasa aromática (AADC)**.

La captación de serotonina en gránulos requiere el **transportador de monoamina vesicular tipo 2 (VMAT2)**, que se expresa en células beta.

3. Betacelulina (BTC)

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**.

Exendina-4



Actúa de manera **similar al GLP-1**, prepara al cuerpo del Monstruo de Gila (en el cual fue descubierta la molécula) para recibir procesar y almacenar nutrientes. 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.

4. Prolactina y Lactógeno Placentario

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**.

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.

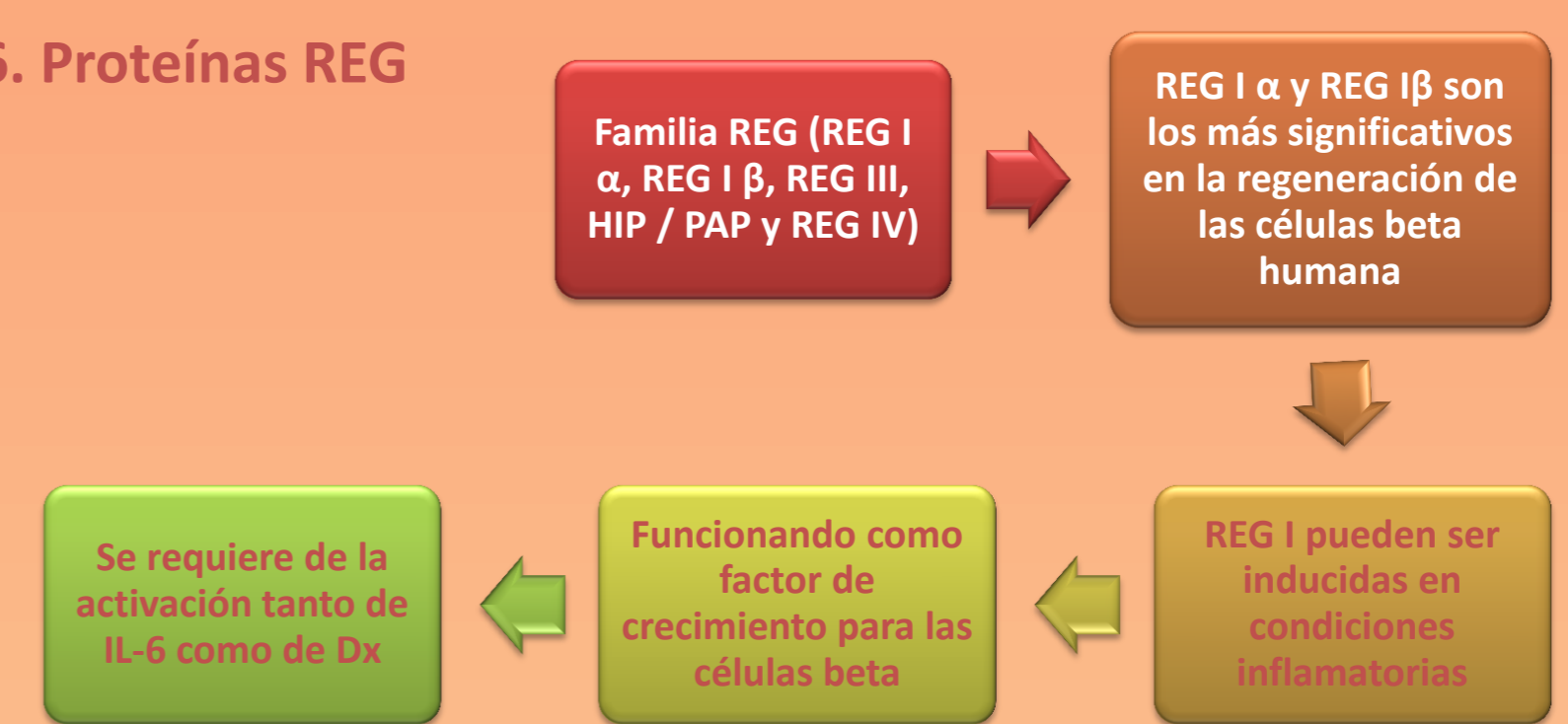
La **pérdida de la señalización de PRLR en las células resultará en diabetes gestacional**, reducción de la proliferación y fallo en la expansión de la masa de las células beta durante el embarazo

5. Betatrofina

El grupo de Douglas A. Melton de la Universidad de Harvard identificó esta 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 β con el tiempo**.

Se especula que tenga un **efecto indirecto** posiblemente ligado al **aumento de la circulación de lípidos/triglicéridos u otros metabolitos** detectados por la célula β .

6. Proteínas REG



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 homeostasis de las células beta pancreática y la diabetes.

CONCLUSIÓN

La búsqueda de la relación de **los factores transcripcionales y moléculas de señalización**: los factores de crecimiento similares a la insulina (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

-Ganey, M. and Gannon, M. (2009). Pancreas cell fate. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*, 87(3), pp.232-248.

-Lazo-de-la-Vega-Monroy, M. and Fernández-Mejía, C. (2009). Factores transcripcionales en la célula β adulta. *Revista de Investigación Clínica RINCÓN DEL RESIDENTE*, Vol. 61(Núm. 5), pp.428-446

-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.

-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.

-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 β -Cells. *Diabetes*, 65(8), pp.2331-2341.

-Ahnfelt-Rønne, J. and Madsen, O. (2014). Betatrophin. *Islets*, 6(2), p.e28686.

-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 and REG II Promoters by IL-6 and Glucocorticoids through JAK/STAT Pathway in Human Pancreatic β Cells. *Journal of Diabetes Research*, 2015, pp.1-12.