

01 DE JUNIO DE 01

## Pérdida de enzima produce síntomas semejantes a los de la diabetes

Unos investigadores han identificado una proteína que parece tener una función importante en la señalización que hace que las células musculares extraigan glucosa de la circulación sanguínea.

En estudios genéticos realizados en ratones, los investigadores anularon al gen que produce la enzima Akt2 y observaron que los ratones desarrollaban resistencia a la insulina y síntomas que se asemejaban a la diabetes tipo 2. La resistencia a la insulina es causada por factores ambientales y mutaciones genéticas que producen células que se hacen resistentes a la insulina. Normalmente, las células responden a la insulina extrayendo glucosa de la circulación sanguínea. La diabetes mellitus tipo 2 tiene lugar cuando las células pancreáticas que producen insulina no pueden compensar las anomalías de la acción de la insulina. La diabetes causa altos niveles de azúcar en sangre, lo que puede llevar a enfermedades cardiovasculares, ceguera y malfuncionamiento renal.

En un artículo publicado en el número del 1 de junio de 2001, de la revista *Science*, investigadores liderados por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, [Morris J. Birnbaum](#), de la Facultad de Medicina de la Universidad de Pensilvania publicaron que han identificado claramente una función para la enigmática proteína Akt2.

---

"Nadie cree que la diabetes sea causada por defectos en un único gen, no obstante, es increíble que el fenotipo que observamos en estos animales sea tan parecido a los efectos del sistema múltiple de la diabetes humana."

- **Morris J. Birnbaum**

---

“Se han publicado docenas de trabajos que argumentan a favor o en contra de que Akt2 tenga una función en la señalización del transporte de glucosa estimulado por la insulina”, dijo. “La mayoría de la gente está de acuerdo en

que la acción de la insulina sobre su receptor activa a la enzima PI 3-quinasa—enzima que inicia una cascada de señalización que de alguna manera hace que los transportadores de glucosa movilicen hacia la membrana celular—”.

“Pero PI 3-quinasa era el componente ulterior de la vía de señalización para la cual existía consenso”, dijo. “En este campo, poder relacionar la cascada de transducción de señales con el movimiento de los transportadores de glucosa sería como encontrar el Santo Grial”.

Akt2 no era necesariamente la mejor candidata a ser la enzima que actuaba en etapas ulteriores, dijo Birnbaum. De hecho, algunos investigadores habían comenzado a restarle importancia a Akt2, sosteniendo que otras proteínas quinasa similares podrían tener una función más importante en la señalización de la insulina. Pero en experimentos anteriores, Birnbaum y sus colegas habían demostrado que la sobreactivación de Akt2 imitaba la acción de la insulina en ratones.

“A pesar de que los datos en esos experimentos eran muy claros, era un sistema artificial que sólo demostraba que Akt podía ser suficiente bajo ciertas condiciones. Pero los experimentos no respondían si Akt2 era necesaria para el transporte de glucosa estimulado por insulina”, dijo. Otros científicos habían reducido la actividad de Akt2 en cultivo de células, pero sus experimentos resultaron ser poco concluyentes dado que no habían logrado eliminar totalmente la actividad de Akt en sus sistemas experimentales.

El colega de Birnbaum y autor principal del artículo publicado en *Science*, Han Cho, junto con la ayuda de la investigadora del HHMI, [Marisa S. Bartolomei](#), crearon con éxito una cepa de ratones en la cual se eliminó toda la actividad de Akt2. Una vez suprimida la función de Akt2, los científicos descubrieron que los ratones crecían normalmente, pero su nivel de azúcar en la sangre se había elevado levemente—un contundente síntoma de diabetes—. Los investigadores encontraron que el elevado nivel de azúcar en sangre no era causado por la producción inadecuada de insulina del páncreas. Los estudios del páncreas revelaron que las células productoras de insulina habían aumentado de forma importante, muy probablemente para compensar la resistencia a la insulina característica de la diabetes tipo 2, dijo Birnbaum.

Cuando Birnbaum y sus colegas estudiaron el tejido muscular de los animales, descubrieron un defecto parcial en la captación de glucosa estimulada por la insulina. Los coautores Jason Kim y el investigador del HHMI [Gerald I. Shulman](#), de la Facultad de Medicina de la Universidad de Yale realizaron estudios de perfusión de glucosa para medir la producción hepática de glucosa en respuesta a la insulina. Los investigadores vertieron cantidades precisas de glucosa y de insulina a través de un pequeño catéter insertado en la vena de un ratón y midieron los niveles de glucosa en la sangre. Estos experimentos—así como también estudios que utilizan un indicador radiactivo de glucosa—revelaron que los hígados de los ratones

knock-out para Akt2 no respondían a la insulina disminuyendo la producción de glucosa. Además, los tejidos de los animales consumían menos glucosa en respuesta a la insulina.

“Estos resultados son importantes porque representan la primera evidencia, en un animal intacto, de una vía de señalización por la cual la insulina detiene la producción hepática de glucosa”, dijo Birnbaum. “Y teniendo en cuenta todos los resultados, el encontrar efectos en el hígado y en el músculo es especialmente significativo dado que exactamente estas dos anomalías ocurren en la diabetes tipo 2”, dijo.

“Nadie cree que la diabetes sea causada por defectos en un único gen, no obstante, es increíble que el fenotipo que observamos en estos animales sea tan parecido a los efectos del sistema múltiple de la diabetes humana”, dijo Birnbaum.

Birnbaum y sus colegas planean anular Akt2 en tejidos específicos, tales como el muscular, el hepático y el adiposo, y planean estudiar los efectos sobre la señalización de insulina en esos tejidos. También planean explorar la vía de señalización ulterior a Akt2, con el fin de determinar si los defectos genéticos en la vía de Akt2 pueden contribuir a la diabetes.