

21 DE SEPTIEMBRE DE 2000

Científicos relacionan al metabolismo energético con la fertilidad

Unos científicos han descubierto que una proteína que traduce la señalización de la insulina durante el metabolismo de los carbohidratos, también desempeña una función importante en la reproducción femenina, y en la regulación del apetito y la obesidad en ratones.

Según los investigadores, la relación entre el metabolismo energético y la fertilidad puede ser la base de una vía evolutivamente conservada que haga que los seres humanos y los animales sean aptos para la reproducción. Estudios adicionales sobre el substrato proteico 2 del receptor de la insulina (IRS-2, por sus siglas en inglés) podrían ofrecer vías alternativas para el tratamiento de la diabetes y de la infertilidad.

"Si estos resultados en ratones se extienden a humanos, podría ser que la rama IRS-2 del sistema de señalización de la insulina promueva muchos de los procesos que mejoran nuestra aptitud para la reproducción."

— Morris F. White

En un artículo publicado en el número del 21 de septiembre de 2000, de la revista *Nature*, el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Morris F. White y colegas en la Facultad de Medicina de Harvard, informaron que los ratones hembras que carecen de IRS-2 presentaron un severo impedimento en la reproducción. Los ratones que carecen de IRS-2 tienen ovarios defectuosos que previenen la liberación de óvulos y presentan una producción anormal de la hormona liberadora de óvulos, de la glándula pituitaria.

La familia de proteínas IRS media la transmisión de la señalización de la insulina a las proteínas que se encuentran en otros tejidos. Las proteínas IRS fueron descubiertas en el laboratorio de White, en el Centro de Diabetes Joslin en Harvard. "En experimentos anteriores, en los cuales se anuló *IRS-2* en ratones, nos dimos cuenta que este tenía muchos efectos en el sistema neuroendocrino", dijo White. "Ratones machos knock-out en *IRS-2* se hicieron diabéticos en el transcurso de diez semanas, no sólo porque sus

tejidos fueran resistentes a la insulina, sino porque IRS-2 también desempeña una función importante en mantener vivas a las células beta del páncreas para que segreguen insulina, compensando la resistencia a la insulina".

Los ratones knock-out en *IRS-2* mimetizan la diabetes no insulino dependiente, o diabetes de tipo 2, que abarca a más del 90 por ciento de los casos de la diabetes humana. "Uno de los resultados más llamativos en estos knock-out era que los ratones hembras no desarrollan diabetes hasta cerca de 20 semanas después del nacimiento, mientras que los machos desarrollaban diabetes en 10 semanas", dijo White.

De esta manera, cuando la becaria postdoctoral Deborah Burks, autor principal del trabajo en *Nature*, se decidió a examinar fertilidad en los ratones, comenzó con los ratones hembras dado que permanecían sanos por más tiempo. "Una de las primeras cosas que encontró fue que estos ratones comen excesivamente y ganan peso, efectos que no se observan en los machos porque cuando se desarrolla la diabetes, estos comienzan a consumirse", dijo White. "Sin embargo, no encontró que las hembras eran malas reproductoras hasta que intentó reproducirlas. Nos dimos cuenta que estos ratones hembras eran estériles", dijo. "Así que lo que pensamos que era un animal poco interesante resultó ser altamente informativo".

Detallados estudios fisiológicos de las hembras mostraron que sus ovarios tenían unas pocas estructuras con óvulos maduros, llamadas los folículos, y no había producción de hormona luteinizante, que activa la expulsión de los óvulos. Estudios adicionales demostraron que los cerebros de los animales eran resistentes a la hormona reguladora del apetito leptina, lo que hace que los animales coman excesivamente y lleguen a ser obesos.

"Así que si estos resultados en ratones se extienden a humanos, podría ser que la rama IRS-2 del sistema de señalización de la insulina promueva muchos de los procesos que mejoran nuestra aptitud para la reproducción", dijo White. "Controla ingesta de comida, nos hace más fértiles y permite que nuestras células beta sobrevivan para segregar la insulina que mantiene a los carbohidratos y a la expresión génica de la insulina bajo control. IRS-2 coordina la reproducción, el comportamiento alimenticio y la homeostasis interna de los carbohidratos, que es crítica dado que el embarazo y la reproducción son procesos energéticos muy intensos", dijo.

Estudios anteriores de otros equipos de investigación demostraron que existe un acoplamiento similar entre el metabolismo energético y la reproducción, en el gusano redondo *C. elegans* y en la mosca de la fruta *Drosophila*, sugiriendo que este asunto está conservado a través del reino animal, dijo White.

"El descubrimiento de la función coordinativa de IRS-2 sugiere que la resistencia a la insulina puede ser un activador subyacente de la obesidad en diabéticos", dijo White. "La resistencia a la insulina podría interrumpir el punto de ajuste de la leptina", dijo. "La persona comienza a comer más y a ganar peso, y ese peso elevado causa una resistencia adicional a la insulina, que hace que el peso se salga de control".

El papel clave de IRS-2 destaca la importancia de desarrollar drogas contra la diabetes que aumenten la actividad de IRS-2, dijo. También dijo que el descubrimiento sugiere que los

malfuncionamientos en IRS-2 pueden ser la causa del síndrome policístico ovárico (PCOS, por sus siglas en inglés). Las mujeres con PCOS tienen una serie de problemas, que incluyen infertilidad, obesidad y resistencia a la insulina. "A pesar de que el papel de IRS-2 en estas áreas es actualmente especulativo, intentaremos entender detalladamente cómo IRS-2 regula a los ovarios para promover fertilidad. También observaremos la función de IRS-2 en el cerebro y en otros tejidos", dijo White.