
Artículo de la semana

Inhibición de la degradación de la Insulina para el tratamiento de la Diabetes

En el estado basal, la concentración de insulina está en función de la cantidad que es producida por el páncreas y su tasa de degradación. La degradación de la insulina ayuda a controlar la respuesta celular a la hormona al disminuir su disponibilidad. El sitio principal de degradación de la insulina de la circulación porta es el hígado, en este sitio la degradación es 80% mediada por receptores en los hepatocitos y en menor proporción por las células de Kupfer. El fenómeno de la degradación está influido inversamente por la ingesta de carbohidratos. El principal sitio de depuración sistémica de la insulina es el riñón, estados como la insuficiencia renal crónica y la uremia alteran esta capacidad de degradación que clínicamente se traduce en el incremento en el riesgo de hipoglucemia. El proceso de degradación de la insulina es

predominantemente intracelular, donde el mecanismo principal es mediante la enzima IDE (Insulina Degrading Enzyme) dentro de los endosomas y peroxisomas. Además de la función sobre la insulina, otros sustratos de IDE son glucagon, IGF-II, ANP (Péptido Atrial Natriurético), TGF- α .

En una carta recientemente publicada en Nature, el equipo de Mianti, et al., de la Universidad de Harvard, muestran el efecto de una macromolécula cíclica con efecto inhibidor sobre IDE, nombrada 6bK. En modelos murinos 6bK actúa incrementando los niveles de insulina, amilina (péptido con capacidad de disminuir el vaciado gástrico), y glucagon (péptido con función hiperglucemiante) efectos que clínicamente se traducen en mayores concentraciones de insulina, amilina y menores de glucagon cuando 6bK se administra

en una prueba de tolerancia a la glucosa oral y da como resultado menores niveles de glucosa. “El descubrimiento y aplicación de un inhibidor de IDE 6bK revela que la inhibición transitoria de IDE puede mejorar la tolerancia a la glucosa bajo condiciones que simulan la ingesta de alimentos. En el contexto de estudios genéticos recientes que identifican a IDE como un gen de susceptibilidad a la diabetes, nuestros hallazgos establecen el potencial de IDE como un blanco terapéutico de la diabetes”. Sobre bases teóricas será necesario evaluar los efectos de este fármaco sobre ganancia de peso, función de célula beta, vaciamiento gástrico y prevención de desenlaces clínicos relevantes.

Anti-diabetic activity of insulin-degrading enzyme inhibitors mediated by multiple hormones. Nature, 2014, AOP
