Descrita una nueva vía del metabolismo energético en tejidos periféricos

- **Regulada por la citocina GDF15, está relacionada con la actividad de receptores asociados a enfermedades metabólicas o cardiovasculares**
- **Investigadores del CIBERDEM de la Universidad de Barcelona abren una nueva vía terapéutica para el tratamiento de dolencias como la diabetes, obesidad o hipertensión**

Barcelona, 14 de septiembre de 2021.- Un estudio publicado en *Cell Reports*, describe una nueva vía relacionada con la actividad de receptores que se asocian a varias enfermedades metabólicas o cardiovasculares como la diabetes, la obesidad o la hipertensión.

Según las conclusiones, muchos efectos antidiabéticos de los activadores de los receptores PPARβ/δ -unas dianas terapéuticas potenciales para el tratamiento de la diabetes tipo 2- están reguladas por la citocina GDF15, una proteína que se expresa bajo condiciones de estrés fisiológico.

Esta investigación, realizada por investigadores de la Universidad de Barcelona (UB) y el CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), contribuirá a abrir nuevas vías terapéuticas para el tratamiento de disfunciones metabólicas. El trabajo ha sido liderado por Manuel Vázquez-Carrera, jefe de grupo del CIBERDEM y catedrático en la Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación, el Instituto de Biomedicina de la UB (IBUB) y el Instituto de Investigación Sant Joan de Déu (IRSJD), junto a David Aguilar Recarte, asimismo investigador perteneciente al IBUB, IRSJD y al CIBERDEM.

La citocina GDFI5, un factor regulador del metabolismo energético

Los receptores PPARβ/δ son factores de transcripción de la "superfamilia" de los receptores nucleares hormonales y sus disfunciones se relacionan con diversas patologías metabólicas o cardiovasculares que tienen una alta incidencia en la población.

El trabajo publicado en *Cell Reports* constata que muchos efectos antidiabéticos de los activadores de estos receptores cursan mediante la citocina GDF15, y lo que es más importante, de manera independiente a la activación del receptor neuronal GFRAL, que era la vía conocida hasta ahora. La nueva ruta de regulación cursa gracias a la activación de la proteína AMPK, un sensor del metabolismo energético en la célula.

"El GDF15 o factor de diferenciación de crecimiento 15 es una citocina de respuesta al estrés -sus niveles están aumentados en muchas enfermedades (insuficiencia cardíaca, cáncer, hígado graso, etc.)- que ha sido propuesta como potencial biomarcador de muchas enfermedades", detalla Manuel Vázquez-Carrera.

Esta citocina se expresa en multitud de células, tejidos y órganos (hígado, músculo esquelético, tejido adiposo, riñón, corazón, placenta, macrófagos, etc.). Su expresión aumenta en situaciones de estrés de orgánulos intracelulares (estrés mitocondrial o del retículo endoplasmático) y también de factores ambientales (exceso de nutrientes).

Al respecto, el jefe de grupo del CIBERDEM afirma que "*en estudios recientes, se había demostrado que la citocina GDF15 presenta efectos beneficiosos sobre el metabolismo a través de la activación de su receptor GFRAL en el cerebro. Una vez activado el receptor GFRAL, se reduce la ingesta y, en consecuencia, se produce una pérdida de peso que reduciría la obesidad y mejoraría enfermedades asociadas como la diabetes tipo 2*".

La ruta de activación de la AMPK por la citocina GDF15

El estudio constata como la activación de la AMPK por GDF15 incrementa los niveles de GDF15, que a su vez incrementa la activación de AMPK en el músculo esquelético de manera independiente al receptor GFRAL del cerebro.

"Consideramos que esta vía es un sistema de retroalimentación positiva que mantendría activada la AMPK de manera sostenida", apunta David Aguilar Recarte, autor principal del artículo. *"Por lo tanto, la citocina GDF15 presenta efectos periféricos, no solo centrales"*.

En concreto, la AMPK es activada en situaciones marcadas por un bajo nivel de energía celular y glucosa. Una vez activada, inicia toda una serie de procesos catabólicos (degradación) que generan ATP -la molécula transportadora de energía química- y al mismo tiempo inhibe los procesos anabólicos (síntesis) que consumen ATP.

"Este mecanismo de activación es importante porque la AMPK es un regulador clave de muchos procesos relacionados con el metabolismo energético celular (aumento de la captación de glucosa y de la oxidación de ácidos grasos, incremento de la capacidad oxidativa mitocondrial, mejora de la sensibilidad a la insulina, etc.)", apunta el investigador del CIBERDEM, último firmante de este estudio.

Nuevas dianas terapéuticas para combatir las enfermedades metabólicas

La vía de activación de la AMPK por GDF15 constituye un mecanismo clave contra la diabetes tipo 2 porque *"hoy en día se comercializan diversos fármacos que activan la AMPK que se consideran medicamentos seguros. En el caso de la activación de GFRAL por GDF15, todavía se desconocen los posibles efectos que esto podría provocar. Una sobreestimulación de este receptor neuronal quizás podría conllevar la aparición de efectos adversos que habría que considerar",* indica Vázquez Carrera.

En este contexto, los niveles tan elevados de GDF15 que se producen en el cáncer y la consecuente activación de GFRAL han propuesto como uno de los mecanismos responsables de la aparición de la caquexia, es decir, la extrema desnutrición y la atrofia muscular- asociada a esta enfermedad. Esto ha llevado a explorar el uso de anticuerpos contra GDF15 para luchar contra el estado caquéxico.

Por lo tanto, conocer cuál es el receptor periférico responsable de la activación de la AMPK a través de GDF15 -una diana potencial para tratar enfermedades metabólicas como la diabetes y patologías asociadas- será uno de los objetivos principales de las nuevas investigaciones impulsadas por el equipo investigador.

Artículo de referencia:

Aguilar-Recarte, D.; Emma Barroso, E.; Gumà, A.; Pizarro-Delgado, J.; Peña, L.; Ruart, M.; Palomer.; Wahli, W.; Vázquez-Carrera, M. *GDF15 mediates the metabolics effects of PPARβ/δ by activating AMPK*. Cell Reports, agosto de 2021. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34380027/

Sobre el CIBERDEM

El CIBER (Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red, M.P.) depende del Instituto de Salud Carlos III –Ministerio de Ciencia e Innovación– y está cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). El CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM) está formado por 30 grupos de investigación que trabajan principalmente dentro de tres programas científicos: Epidemiología, genética y epigenética de la diabetes mellitus. Complicaciones crónicas y comorbilidades; Determinantes moleculares y celulares de la función, lesión y protección de los islotes pancreáticos. Medicina regenerativa y terapias avanzadas; y Mecanismos celulares y moleculares implicados en el desarrollo y la progresión de la diabetes tipo 2 e identificación de nuevas dianas terapéuticas. El CIBERDEM desarrolla su labor desde 2007 colaborando así al fomento de la investigación científica en diabetes en nuestro país.

Más información

Departamento de comunicación CIBER
Inés Ortega comunicacion@ciberisciii.es