

ENDOCRINOLOGÍA ESTÁN IMPLICADAS LA CINASA JNK, LA PROTEÍNA IRS-1 Y LA CITOCINA SOCS3

# IL-6 es un nexo entre obesidad y resistencia a la insulina

→ El equipo de Margarita Lorenzo, de la Universidad Complutense de Madrid, ha sugerido que la interleucina 6 relaciona obesidad y resistencia

a la insulina. Han visto que los agonistas de receptores nucleares de la familia LXR restauran la sensibilidad a la insulina en presencia de IL-6.

## ■ José A. Plaza

Un equipo de la Universidad Complutense de Madrid (UCM) ha puesto sobre la mesa la hipótesis de que la adipocina interleucina 6 (IL-6) es el nexo de unión entre obesidad y el desarrollo de resistencia a insulina. Los investigadores, que también forman parte del Centro de Investigación Biomédica en Red (Ciber) de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (Ciberdem), publican su trabajo en el número de diciembre de *Diabetes*. Margarita Lorenzo, catedrática de la Facultad de Farmacia de la UCM, es la directora del estudio, mientras que Iria Nieto-Vázquez, del grupo de investigación sobre Obesidad, Inflamación y Resistencia a la Insulina, es la primera firmante de un trabajo que ha merecido, además, el Premio de Investigación de la Real Academia Nacional de Farmacia.

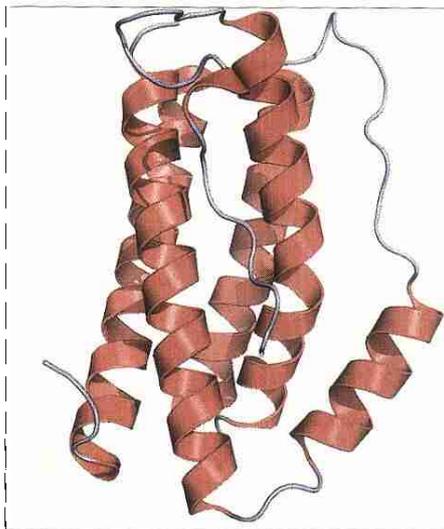
Lorenzo ha explicado a *DIARIO MÉDICO* que la resistencia a la insulina, una respuesta a la hormona menor de lo esperable, es la principal característica fisiopatológica en el desarrollo de la diabetes tipo 2. La obesidad se convierte en un factor de riesgo para el desarrollo de resistencia a insulina. "ya que el órgano adiposo (integrado por adipocitos y macrófagos infiltrantes) del individuo obeso presenta alterado su perfil secretor, con un aumento en la producción de citocinas proinflamatorias y ácidos grasos libres, y una disminución en la secreción de citocinas antiinflamatorias". El estudio parte de la base de que el tejido en el que primero se detecta la resistencia a insulina es el músculo-esquelético, ya que realiza la mayor parte de la captación de glucosa insulino-dependiente.

### Resistencia a la insulina

Los investigadores han logrado identificar el mecanismo de acción por el que la presencia crónica de IL-6, como ocurre durante la obesidad, produce resistencia a insulina en el músculo-esquelético de ratones. El tratamiento con la IL-6 afecta negativamente a la ruta de



Margarita Lorenzo (arriba, en el centro) e Iria Nieto (arriba, a la derecha), coordinadora del grupo y primera firmante del trabajo, respectivamente, junto con el resto del equipo: Sonia Fernández, Lucía García y Rocío Vila (que completan la fila superior), y Loa Muñoz, Elena González y María Alonso, en la parte inferior de la imagen.



La interleucina IL-6, protagonista del trabajo.

señalización de la insulina a nivel de la fosforilación en tirosina del sustrato del receptor de insulina IRS-1, ha apuntado Lorenzo, cuyo equipo pertenece también a una red madrileña (Insinet) sobre redes de señalización implicadas en enfermedades inflamatorias, y al programa europeo COST sobre biología y metabolismo del adipocito.

El mecanismo encontrado implica diferentes procesos. Por una parte, la activación por IL-6 de la cinasa de estrés JNK, que causa una mayor fosforilación en serina de IRS-1. También causa la activación de la proteína su-

presora de la señalización de citocinas SOCS3, que impide la activación por insulina de IRS-1, y un tercer proceso que implica "un aumento tanto en miocitos como en músculo-esquelético de la expresión y la actividad de la tirosina fosfatasa PTP1B, un regulador negativo de la señalización de insulina".

### Tolerancia a la glucosa

Partiendo de ratones delecionados genéticamente para PTP1B, el equipo dirigido por Lorenzo ha generado líneas immortalizadas de miocitos que presentan aumentada la sensibilidad a la insulina respecto a los ani-

Se han generado líneas immortalizadas de miocitos con mayor sensibilidad a la insulina respecto a 'wild type' que no desarrollan resistencia por IL-6

males *wild type* y no desarrollan resistencia insulínica por IL-6.

El estudio describe que la deficiencia en PTP1B confiere protección en ratones cuando son sometidos a pruebas de tolerancia a la glucosa y a la insulina después de terapia con adipocina.

### Abordaje farmacológico

En conclusión, Lorenzo ha apuntado que "la modulación de genes como PTP1B puede contribuir a la patogénesis causada por la IL-6 en el músculo-esquelético".

Esto sugiere que la silenciación genética de PTP1B en este tejido confiere protección frente a la resistencia a insulina por esta adipocina, lo que ha llevado a su grupo a emprender un abordaje farmacológico "con agonistas de receptores nucleares de la familia LXR (receptor X hepático) que disminuyen la expresión de SOCS3 y PTP1B", restaurando la sensibilidad a insulina en presencia de la IL-6.

■ (*Diabetes* 2008; 57: 3211-3221).