

**Pablo Gómez Prieto**

Lcdo. en Biología y Becario  
Conchita Rábago. Dpto.  
Metabolismo, Nutrición &  
Hormonas. Fundación Jiménez  
Díaz. Madrid

Durante los dos años que llevo trabajando en el Departamento de Metabolismo, Nutrición y Hormonas de la Fundación Jiménez Díaz bajo la dirección de la Dra. Isabel Valverde, mi actividad ha consistido en investigar la influencia de determinados nutrientes, habituales en la dieta, sobre la secreción y mecanismo de acción del GLP-1, así como su influencia en el fenómeno de la insulinoresistencia. Más concretamente estoy estudiando, en la rata normal y en modelos de diabetes tipo 2, la respuesta a aminoácidos (leucina), proteínas (caseína), glúcidos (fructosa), lípidos (aceite de oliva) y fibras solubles (goma guar).

Como resultado de mi actividad, hemos podido establecer que, tanto el aceite de oliva, compuesto en un 80% de ácidos grasos monoinsaturados, como la leucina y la fructosa, mejoran la tolerancia a la glucosa y la secreción de GLP-1, así como la respuesta secretora de la célula  $\beta$ , en la rata normal; de momento no hemos detectado, sin embargo, ninguna mejoría en la rata diabética.

Estos hallazgos han dado lugar a varios manuscritos, algunos ya publicados en revistas científicas internacionales, y otros en vías de serlo. La difusión de estos resultados no habría sido posible sin la concesión de dos becas de la Sociedad Española de Diabetes en 2004, que me permitieron viajar a Valencia y Munich, donde los resultados arriba expuestos fueron presentados en el XVII Congreso de la Sociedad Española de Diabetes y en el 30<sup>th</sup> *Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes*, celebrados en mayo y septiembre de 2004, respectivamente.

Quiero agradecer expresamente a la Sociedad Española de Diabetes el apoyo que presta a los jóvenes investigadores españoles, que se ven obligados a trabajar en una situación de gran inestabilidad, sin derechos laborales, y dependen de este tipo de ayudas para poder concluir su formación.

Enero de 2005

**Verónica Sancho Bórnez**

Lcda. en CC. Biológicas y  
Becaria Conchita Rábago.  
Dpto. Metabolismo, Nutrición  
& Hormonas. Fundación  
Jiménez Díaz. Madrid

Desde enero de 2002, estoy trabajando como becaria pre-doctoral bajo la dirección de la Dra. Villanueva-Peñacarrillo. En estos años, he estado involucrada en diversos estudios, la mayor parte de ellos enfocados hacia la investigación del efecto y mecanismos de acción de un péptido de origen natural, el GLP-1 (*glucagon like peptide-1*), que tiene carácter de incretina, propiedades antidiabéticas y acción estimuladora sobre parámetros relacionados con el metabolismo de la glucosa y lípidos en tejidos extra-pancreáticos. Durante el pasado 2004, en

concreto, los resultados de mi trabajo han dado lugar al conocimiento de la implicación de ciertas quininas en la acción del GLP-1 sobre el metabolismo lipídico del adipocito, en la rata y en el hombre -PI3K/PKB, MAPKs y algunas isoformas de la PKC-, y también las características de esa actividad en células adiposas de un modelo experimental de diabetes tipo 2 inducida en la rata con estreptozotocina; además, en adipocitos de estas ratas diabéticas, hemos detectado que el GLP-1 es más efectivo y potente que la inulina en la estimulación

del transporte de glucosa, concluyendo que la mayor sensibilidad de respuesta de la célula diabética puede ser debida a la inducción, principalmente por GLP-1, de un superior incremento en la actividad PI3K. Por otro lado, y en paralelo, hemos estudiado las características de acción de dos péptidos estructuralmente relacionados con el GLP-1 –exendina 4 (Ex-4) y su forma truncada, exendina 9 (Ex-9)–, y hemos detectado que ambas son miméticas del GLP-1 en su efecto estimulador sobre el transporte de glucosa en el miocito del hombre, pero no sobre el metabolismo lipídico del tejido

adiposo de rata, en el cual, la Ex-9 no tiene efecto sobre la lipólisis.

Todos estos resultados han dado lugar a varias comunicaciones, algunas orales, en el XVII Congreso de la Sociedad Española de Diabetes y en el 40<sup>th</sup> *Annual Meeting of the EASD*, celebrados en 2004 en Valencia y Munich, respectivamente, a los que he podido asistir para presentar mi trabajo gracias a la concesión por parte de la SED de sendas becas destinadas a sufragar los gastos de inscripción y traslado.

Enero de 2005

En los últimos cinco años he trabajado, fundamentalmente, en el estudio del efecto del *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) sobre el transporte y metabolismo de la glucosa en el músculo esquelético de la rata. Sabíamos que este péptido, insulínico, e incretina con acción anti-diabética, activa la PI3K/PKB, p70s6k y p44/42 MAPKs en el músculo esquelético de la rata, donde además estimula el metabolismo de la glucosa a través de un incremento en la actividad glucógeno sintasa  $\alpha$ . Como resultado de mi actividad, dirigida por la Dra. Villanueva-Peñacarrillo, durante el 2004 supimos que el estímulo del transporte de glucosa inducido por GLP-1 requiere una activación de la p70s6k y de las MAPKs, mientras que la PI3K, PP-1 y, posiblemente, la PKC, sólo serían necesarias parcialmente, al contrario que en el efecto de la insulina, en la que la participación de la PP-1 parece ser determinante. Por otro lado, sabíamos que en el adipocito de rata, el GLP-1 es lipogénico y/o lipolítico, dependiendo de su concentración, además de estimular la generación de glicofosfoinosítoles y/o el contenido celular de AMPc.

Últimamente hemos detectado que la exendina-4 (Ex-4), péptido estructuralmente relacionado con el GLP-1, comparte con éste sus efectos sobre el metabolismo lipídico, mientras que su forma truncada, la exendina-9 (Ex-9) sólo tiene acción lipogénica; en ambos efectos del GLP-1 y de la Ex-4, y en el de la Ex-9 sobre la lipogénesis, es necesaria una activación de la PI3K, mientras que un incremento en la fosforilación de las MAPKs es requerida en la acción lipogénica del GLP-1, Ex-4 y Ex-9 y en la lipolítica del GLP-1 y de la Ex-4. Aunque la p70s6k medía sólo la acción lipolítica del GLP-1, esta enzima parece ser esencial en el efecto lipogénico de ambas exendinas.

La concesión de dos becas de la Sociedad Española de Diabetes en 2004, permitió mi inscripción y traslado a Valencia y Munich, respectivamente, para presentar los resultados arriba expuestos en el XVII Congreso de la Sociedad Española de Diabetes y 40<sup>th</sup> *Annual Meeting of the EASD*, ambos celebrados dentro de ese mismo año.

Enero de 2005



**Alicia Acitores Caramés**  
Dra. en CC. Biológicas. Dpto. Metabolismo, Nutrición & Hormonas. Fundación Jiménez Díaz. Madrid



### Luis Arnés Pérez

Lcdo. en Biología y Becario  
Conchita Rábago. Dpto.  
Metabolismo, Nutrición &  
Hormonas. Fundación Jiménez  
Díaz. Madrid

Estoy trabajando en el Departamento de Metabolismo, Nutrición y Hormonas de la Fundación Jiménez Díaz desde noviembre de 2003, bajo la dirección de la Dra. Villanueva-Peñacarrillo. Tras unos primeros meses de entrenamiento en las técnicas de uso en nuestro laboratorio, se me encomendó el desarrollo de un estudio relacionado con los mecanismos de acción del GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*) sobre el metabolismo de la glucosa y lípidos en tejidos extrapancreáticos. Como resultado de mi actividad durante 2004, pudimos establecer que el GLP-1 –péptido insulínico, e incretina con acción antidiabética–, que tiene una doble acción sobre el metabolismo lipídico del adipocito –lipolítico y lipogénico–, requiere de una activación de la PI3K, de las MAPK y de la PKC en su efecto lipolítico en el adipocito humano. Además, observamos que el GLP-1 es más potente que la insulina y también más eficiente en estimular el transporte de glucosa en adipocitos de rata diabética tipo 2 que en los de la normal, y que esta mayor sensibilidad de la

célula diabética puede ser debida a un incremento en la actividad PI3K, mientras que la menor efectividad de la insulina puede estar motivada por un defecto en el tramo de señalización anterior a las MAPK. Por otro lado, hemos detectado que el adipocito del sujeto obeso mórbido no sólo mantiene su capacidad de respuesta lipolítica al GLP-1, sino que ésta es incluso superior a la de la célula de sujeto normal; y que el GLP-1, en la célula del obeso mórbido, a diferencia de la insulina, no estimula aparentemente la lipogénesis, propugnando un beneficio terapéutico adicional del GLP-1 en la obesidad.

La concesión de dos becas de la Sociedad Española de Diabetes en 2004 permitió mi traslado a Valencia y Munich, respectivamente, para presentar los resultados arriba expuestos en el XVII Congreso de la Sociedad Española de Diabetes y *40<sup>th</sup> Annual Meeting of the EASD*, ambos celebrados dentro de ese mismo año.

Enero de 2005



### Pilar Tornero Esteban

Lcda. en CC. Químicas y  
Becaria Conchita Rábago.  
Dpto. Metabolismo, Nutrición  
& Hormonas. Fundación  
Jiménez Díaz. Madrid

Llevo un año trabajando en el Departamento de Metabolismo, Nutrición y Hormonas de la Fundación Jiménez Díaz, bajo la dirección de la Dra. Villanueva-Peñacarrillo. Durante este tiempo he participado en un estudio relacionado con el papel de quinasas involucradas en las vías de señalización de la insulina, en el efecto del GLP-1 y la exendina 1-39 (Ex-4) y también su forma troncada 9-39 (Ex-9) –estructuralmente relacionadas con el GLP-1–, sobre la captación de glucosa en miotúbulos humanos de sujeto normal.

Como resultado de mi actividad, hemos podido establecer que ambas exendinas, no sólo son miméticas del efecto del GLP-1 sobre el transporte de glucosa sino que, además, comparten con

el péptido una activación de PI3K/PKB y MAPKs, pero no de p70s6k, si bien algunas isoformas típicas de la PKC podrían estar implicadas.

Por otro lado, he participado en otro estudio, en el que se investigó el efecto del GLP-1 y sus análogos Ex-4 y Ex-9, sobre la captación de glucosa en miocitos de pacientes con obesidad mórbida; y observamos que estas células si bien tienen una menor captación basal de la hexosa que las de sujetos normales mantienen, no obstante, su capacidad de respuesta al GLP-1, insulina y a ambas exendinas, siendo el efecto incluso mayor en el caso del GLP-1 y Ex-9. Estos resultados refuerzan la propuesta de utilización de estos péptidos como posibles agentes

terapéuticos en el tratamiento de la obesidad mórbida.

La concesión de dos becas de la Sociedad Española de Diabetes en el 2004, permitió mi traslado a Valencia y Munich, donde los resultados arriba expuestos fueron presentados en el XVII

Congreso de la Sociedad Española de Diabetes y en el *30<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes*, ambos congresos celebrados en el 2004.

Enero de 2005

Tesis Doctoral en curso sobre el proyecto "Efectos de los agonistas PPAR-Gamma sobre la disfunción endotelial en la diabetes mellitus". Financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias. Dirección, Dra. Adela Rovira.

#### *Descripción del proyecto*

El objetivo de este estudio es demostrar la mejora de la disfunción endotelial y de la respuesta inflamatoria producida por las tiazolidinedionas en ratas Zucker obesas, un modelo animal de resistencia a la insulina. La inflamación crónica parece estar ligada a la obesidad, enfermedad cardiovascular, insulinoresistencia y diabetes mellitus tipo 2 (DM2). La mejora de la resistencia a la insulina puede reducir el desarrollo de la disfunción endotelial (primer paso del proceso aterogénico). Las tiazolidinedionas reducen la resistencia a la insulina y podrían ayudar a la reducción de la disfunción endotelial y respuesta inflamatoria en la DM2.

Para realizar este estudio se utilizaron ratas macho a las que se le administró Pioglitazona (3 mg/kg/día) durante 12 semanas (n=10) o placebo (n=10). Se determi-

nó la activación del factor nuclear-kappa B (NF-kB) en el tejido adiposo visceral mediante EMSA, el contenido proteico de VCAM-1 en aorta (Western blot), los niveles plasmáticos de insulina (RIA) y de TNF- $\alpha$  (ELISA). En comparación con las ratas tratadas con placebo, la pioglitazona produjo un descenso significativo ( $p < 0,05$ ) en la activación de NF-kB, el contenido de VCAM-1 y los niveles plasmáticos de insulina y de TNF- $\alpha$ . De este estudio se puede concluir que la pioglitazona produce un descenso tanto de la actividad inflamatoria en el tejido adiposo visceral como de los marcadores vasculares propios de la disfunción endotelial.

Estos resultados han sido utilizados para la elaboración del póster titulado "*Effect of pioglitazone on visceral adipose tissue Nuclear Factor- $\kappa$ B from Zucker fatty rats*" que ha sido presentado en el *40<sup>th</sup> Annual Meeting de la EADS* del 5-9 de septiembre de 2004 en Munich. Mi participación en dicho congreso no hubiera sido posible sin la Beca concedida por la SED.

Enero de 2005



**Aránzazu Panadero Moya**

Lcda. en CC. Biológicas y Becaria Conchita Rábago. Dpto. Metabolismo, Nutrición & Hormonas. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

**Nieves González Gómez**

Dra. en CC. Químicas. Dpto. Metabolismo, Nutrición & Hormonas. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Durante los últimos cinco años he dedicado mi trabajo al estudio, fundamentalmente, del efecto del *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) y péptidos estructuralmente relacionados, exendina-4 (Ex-4) y exendina-9 (Ex-9), sobre el transporte y metabolismo de la glucosa en el músculo esquelético del hombre en situación metabólica normal y diabética, y a sus respectivos mecanismos de acción. Para ello, se utilizó un sistema de células musculares en cultivo primario, debido a la escasa cantidad de tejido disponible. Al margen de mi colaboración en otros proyectos en desarrollo en nuestro laboratorio, mi trabajo, dirigido por la Dra. Villanueva-Peñacarrillo, dio lugar en 2004, al conocimiento de que, en el hombre normal, tanto la Ex-4 como la Ex-9 mimetizan al GLP-1 en su efecto estimulador sobre el transporte de glucosa en el músculo esquelético, y que en su acción comparten con éste una activación de las quinasas PI3K y MAPKs, pero

no la de la p70s6k. Además, hemos detectado que las células musculares de sujetos diabéticos tipo 2 tienen una menor captación de glucosa basal a pesar de su mayor actividad PI3K; sin embargo, tanto el GLP-1 como ambas exendinas estimulan el transporte de la hexosa en igual magnitud que la insulina, efecto que en el caso de la Ex-4 puede ser debido a su capacidad para incrementar en mayor medida la actividad de la p44 y p42 MAP quinasas.

Unos y otros resultados fueron presentados oralmente en el XVII Congreso de la Sociedad Española de Diabetes y en el 40<sup>th</sup> *Annual Meeting of the EASD*, celebrados respectivamente, en Valencia y Munich dentro de 2004. La concesión, por parte de la SED, de sendas becas fue decisiva, porque posibilitó, sin duda, mi inscripción y asistencia a ambas reuniones científicas.

Enero de 2005



**volver sumario**