

# SEBBM DIVULGACIÓN

## ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

### Homenaje a Margarita Lorenzo: Obesidad, inflamación y resistencia a insulina

Sonia Fernández Veledo

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Universidad Complutense de Madrid



#### Biografía Resumen

Margarita Lorenzo (Madrid, 1958-2010) fue Catedrática de Universidad en el Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular II de la Universidad Complutense de Madrid, donde fundó el grupo de investigación "Obesidad, inflamación y resistencia a insulina" (1999). Tras licenciarse en Biología (1980) y doctorarse (1984) por la Universidad Autónoma de Madrid, realizó una estancia postdoctoral en el Reino Unido. La Dra. Lorenzo era Académica de la Real Academia Nacional de Farmacia, asesora de la Fundación Alicia Koplowitz y delegada española del grupo europeo EU/COST.

Sonia Fernández Veledo (Barcelona, 1977) se licenció en Bioquímica (2000) y doctoró (2004, Premio Extraordinario) en la Universidad de Barcelona. Su etapa posdoctoral se desarrolló principalmente en el grupo de investigación fundado por la Dra. Lorenzo, que actualmente lidera. Sus estudios se han centrado en los mecanismos moleculares implicados en la resistencia a insulina y diabetes de tipo II asociada a obesidad. Su trabajo ha sido reconocido con el "Premio Sergio Vidal" a jóvenes investigadores menores de 35 años (2009) y por el "Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos" (2010).

**La resistencia a la acción de la insulina (respuesta menor a la hormona) en el músculo esquelético es uno de los primeros defectos detectables en los humanos con Diabetes tipo 2. La Obesidad es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de esta patología y concretamente los depósitos centrales de grasa (obesidad visceral) se han asociado con estas patologías.**

#### Summary

**Insulin resistance, a smaller than normal response to a given amount of insulin, is an important contributor to the pathogenesis of type 2 diabetes, and is first detected in skeletal muscle, the main tissue responsible of glucose disposal. Obesity is a risk factor to develop Type 2 Diabetes since adipose tissue, in particular the visceral compartment, is now recognized as the primary contributor to the insulin resistance syndrome.**

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

[http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10/acercate-a-nuestros-cientificos\\_107](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107)

El órgano adiposo está formado por varios depósitos de grasa que ejercen diferentes funciones fisiológicas e implicaciones fisiopatológicas. Actualmente está totalmente aceptado que el tejido adiposo blanco no es un mero almacén de energía y es considerado un órgano endocrino. Este tejido produce una gran variedad de adipoquinas y citoquinas que pueden actuar modulando la sensibilidad a insulina. La resistencia a la acción de la insulina en el músculo esquelético, tejido responsable del 80% del transporte de glucosa insulino-dependiente, es uno de los primeros defectos detectables en los humanos con Diabetes de tipo 2 (T2D), siendo la obesidad, concretamente la visceral, el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la misma. La obesidad se considera como un estado crónico de inflamación de baja intensidad, ya que en estas circunstancias, el perfil secretor de este tejido se encuentra alterado detectándose un incremento de citoquinas con actividad inflamatoria. Estas moléculas pueden ejercer efectos locales en la fisiología del propio tejido adiposo así como efectos potenciales sistémicos en otros órganos como el músculo esquelético, que culminarían en la aparición de resistencia a insulina (1). Por otro lado, el tejido adiposo marrón, debido a su capacidad para desacoplar la respiración mitocondrial, juega un importante papel en el balance energético. Alteraciones en este tejido se han relacionado con situaciones de resistencia a insulina, obesidad y T2D, sugiriendo que podría participar en el mantenimiento del peso corporal en humanos (Figura 1).

Una de las principales funciones de la insulina es la regulación de los niveles plasmáticos de glucosa, controlando la captación de la misma por los tejidos periféricos insulino-dependientes, fundamentalmente el músculo y el tejido adiposo, e inhibiendo su producción en el hígado. Estos tejidos captan la glucosa por transporte facilitado a través del transportador GLUT4, que en respuesta a la insulina se transloca a la membrana plasmática. De la compleja red de señalización por la que la insulina media sus acciones biológicas tras la unión a su receptor de membrana (IR) y activación por fosforilación

en Tyr de los sustratos de los mismos (IRS), parece haber un amplio consenso sobre la implicación de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) y por debajo de ésta, de la Ser/Thr quinasa AKT en la translocación de GLUT4. La regulación negativa de la cascada de señalización de la insulina es necesaria para terminar la transmisión de la señal y puede implicar varios niveles, como degradación vía proteosoma de los IRSs, defosforilación mediada por fosfatasas, así como fosforilación en Ser/Thr de los IRSs .

El grupo de investigación creado por la Dra. Margarita Lorenzo lleva varios años trabajando en el conocimiento de las rutas de señalización de la insulina en el tejido adiposo y en el músculo esquelético, así como en los mecanismos moleculares implicados en la resistencia a insulina asociada a la obesidad. Una de las principales hipótesis que conectan obesidad con resistencia a insulina y T2D se centra en el papel endocrino del tejido adiposo. En este sentido, el perfil de secreción pro-inflamatorio característico en la obesidad favorecería la inhibición de la cascada de señalización de la insulina. En concreto, se ha propuesto al TNF- $\alpha$  y la IL-6 como el nexo de unión entre adiposidad y desarrollo de resistencia a insulina. En nuestro grupo hemos comprobado que el TNF- $\alpha$  induce resistencia a insulina tanto en adipocitos como en células musculares por diversos mecanismos que impiden la señalización de la insulina a nivel de los IRSs a través de la activación de quinasas proinflamatorias y de estrés, la producción de ceramidas, la activación de fosfatasas como la PTP1B o el incremento en la expresión de la proteína SOCS3 (2;3). Además, estudios realizados en nuestro laboratorio con adipocitos humanos demuestran por primera vez una respuesta diferencial a citoquinas proinflamatorias en función de su origen (4) y que la hiperinsulinemia compensatoria característica de los estadios iniciales de la T2D, altera la función secretora del adipocito produciendo resistencia a insulina no sólo en la propia célula adiposa sino también en otros tejidos como el músculo esquelético (5).

La utilización de agonistas de receptores nucleares como aproximación terapéutica para el tratamiento de resistencia a insulina también ha sido objeto de estudio en nuestro grupo de investigación. En este sentido, nuestro laboratorio ha establecido la acción positiva de la Rosiglitazona, agonista de PPAR $\gamma$  que se utiliza actualmente para el tratamiento de la T2D, sobre el metabolismo y la cascada de señalización de la insulina en los adipocitos marrones. Además, hemos comprobado las propiedades antiinflamatorias de los agonistas de los LXRs que son capaces de revertir la resistencia a insulina sobre el transporte de glucosa en adipocitos y miocitos (2). Más recientemente, hemos explorado la posible reactivación de los adipocitos marrones presentes en los depósitos de grasa blanca como estrategia terapéutica

para el tratamiento de la obesidad. En este sentido, hemos comprobado que la activación farmacológica de la quinasa AMPK, clave para el proceso de diferenciación del tejido adiposo marrón, produce un incremento en la presencia de adipocitos marrones en los depósitos de grasa blanca (6).

## Referencias

1. Maury, E, Brichard, SM: Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 314:1-16, 2010
2. Fernandez-Veledo, S, Nieto-Vazquez, I, Vila-Bedmar, R, Garcia-Guerra, L, Alonso-Chamorro, M, Lorenzo, M: Molecular mechanisms involved in obesity-associated insulin resistance: therapeutic approach. *Arch Physiol Biochem* 115:227-239, 2009
3. Nieto-Vazquez, I, Fernandez-Veledo, S, de Alvaro, C, Lorenzo, M: Dual role of interleukin-6 in regulating insulin sensitivity in murine skeletal muscle. *Diabetes* 57:3211-3221, 2008
4. Fernandez-Veledo, S, Vila-Bedmar, R, Nieto-Vazquez, I, Lorenzo, M: c-Jun N-terminal kinase 1/2 activation by tumor necrosis factor-alpha induces insulin resistance in human visceral but not subcutaneous adipocytes: reversal by liver X receptor agonists. *J Clin Endocrinol Metab* 94:3583-3593, 2009
5. Fernandez-Veledo, S, Nieto-Vazquez, I, de Castro, J, Ramos, MP, Bruderlein, S, Moller, P, Lorenzo, M: Hyperinsulinemia induces insulin resistance on glucose and lipid metabolism in a human adipocytic cell line: paracrine interaction with myocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 93:2866-2876, 2008
6. Vila-Bedmar, R, Lorenzo, M, Fernandez-Veledo, S: Adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase-mammalian target of rapamycin cross talk regulates brown adipocyte differentiation. *Endocrinology* 151:980-992, 2010

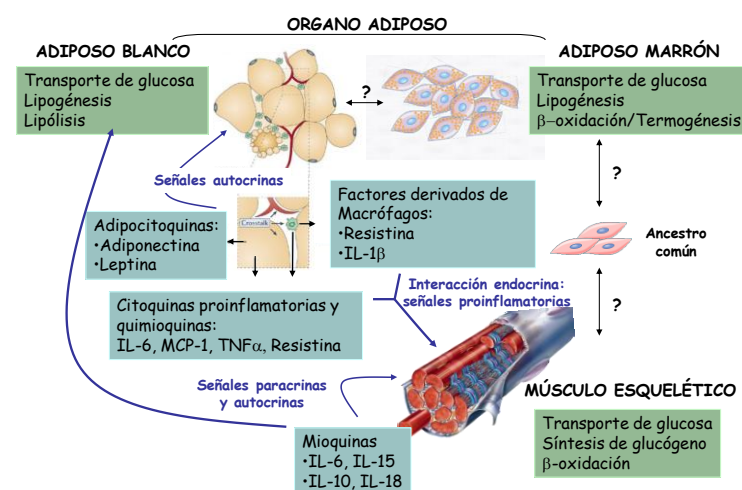


Figura 1. El órgano adiposo juega un papel fundamental en el desarrollo de resistencia a insulina asociado a la obesidad.