

## El fármaco más común para la diabetes tipo 2 precisa de la acción de una ‘proteína de respuesta al estrés celular’ para ejercer su efecto

- **Un trabajo del CIBERDEM y la UB identifica a la citocina GDF15, cuya expresión aumenta en respuesta al estrés celular, como clave para que la metformina presente efectos antidiabéticos**
- **Esta proteína participa en la activación de un sensor metabólico clave en el equilibrio energético**

**Barcelona, 16 de diciembre de 2022-** La metformina, el fármaco más prescrito para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, requiere de la presencia del factor de diferenciación de crecimiento 15 (GDF15), una proteína cuya expresión aumenta en respuesta al estrés celular, para presentar sus efectos antidiabéticos. Así lo ha demostrado un trabajo dirigido por el grupo del CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM) de la Universidad de Barcelona (UB) y del Institut de Recerca Sant Joan de Déu (IRSJD), que ha contado con la colaboración de un equipo del Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols (CSIC/UAM).

Este estudio, publicado en *Pharmacological Research*, ha descubierto un mecanismo novedoso a través del cual la regulación positiva por la metformina de esta citocina GDF15 implicada en la respuesta al estrés celular activa un sensor metabólico (AMPK) clave en el equilibrio energético. El estudio también demuestra que esta acción de GDF15 es independiente de la activación de sus receptores situados en el sistema nervioso central, los únicos conocidos hasta ahora, lo que sugiere la presencia de nuevas acciones de esta citocina mediadas por receptores periféricos todavía por determinar.

La diabetes tipo 2 es un trastorno metabólico complejo caracterizado principalmente por una cantidad excesiva de glucosa en la sangre a causa de la incapacidad del cuerpo de responder adecuadamente a las acciones de la insulina, proceso conocido como resistencia a la insulina, o de producir esta hormona. Durante el desarrollo de esta patología se produce estrés celular que provoca un aumento de la secreción de citocinas de respuesta a este proceso, como GDF15, que activan mecanismos para contrarrestar procesos como la inflamación o la resistencia a la insulina.

A pesar de que metformina es el fármaco más utilizado para tratar la diabetes mellitus de tipo 2, los mecanismos responsables de sus efectos antidiabéticos todavía no se conocen con exactitud. Por ello, en este estudio se ha querido determinar si la acción de la metformina dependía de la proteína de respuesta al estrés GDF15, según explica el catedrático Manuel Vázquez-Carrera, jefe de grupo del CIBERDEM en la Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación y el Instituto de Biomedicina de la UB (IBUB), y coordinador del trabajo. “GDF15 es una citocina

*de respuesta al estrés celular -con niveles aumentados en muchas enfermedades, como la insuficiencia cardíaca, el cáncer, hígado graso o la propia diabetes- que ha sido propuesta como potencial biomarcador de muchas enfermedades, y en este trabajo concreto hemos estudiado su participación en la activación de la AMPK por metformina”.*

Por su parte, Ángela M. Valverde, jefa de grupo del CIBERDEM en el Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols (CSIC/UAM), y también participante en este trabajo, considera que *“nuestros hallazgos sugieren que la activación de la AMPK por la metformina aumenta los niveles de GDF15, y a su vez esta citocina contribuye a mantener aumentada la actividad de la AMPK”*.

### **Un estudio en ratones salvajes con y sin la citocina GDF15**

Para alcanzar sus conclusiones los investigadores emplearon ratones salvajes que expresan GDF15 y también ratones que carecían de esta citocina. Tras provocar en estos ratones obesidad y diabetes tipo 2 alimentándolos con una dieta rica en grasas, observaron que el efecto antidiabético que producía la metformina en los ratones salvajes desaparecía en los ratones deficientes en GDF15.

Asimismo, la activación de la AMPK causada por la metformina en hígado y músculo en los ratones salvajes, también estaba ausente en los ratones que no expresaban GDF15.

Para descartar la implicación de los receptores centrales de GDF15 en los cambios causados por GDF15, se emplearon cultivos celulares de hepatocitos y células musculares en los que la reducción de la expresión de GDF15 también atenuó el aumento de la actividad de la AMPK causada por metformina, lo que sugería que los efectos de la metformina sobre la AMPK eran independientes del sistema nervioso central.

#### **Artículo de referencia:**

#### **A positive feedback loop between AMPK and GDF15 promotes metformin antidiabetic effects**

David Aguilar-Recarte, Emma Barroso, Meijian Zhang, Patricia Rada, Javier Pizarro-Delgado, Lucía Peña, Xavier Palomera, Ángela M. Valverde, Walter Wahli, Manuel Vázquez-Carrera. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106578>

#### **Sobre el CIBERDEM**

El Consorcio CIBER (Centro de Investigación Biomédica en Red) depende del Instituto de Salud Carlos III –Ministerio de Ciencia e Innovación– y está cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). El área de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM) está formada 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:**

Unidad de Cultura Científica UCC+i CIBER

[cultura.cientifica@ciberisciii.es](mailto:cultura.cientifica@ciberisciii.es)