

Federico Coluccio Leskow

Instituto de Química Biológica, FCEYN, UBA-CONICET

Insulinas, metabolismo y crecimiento

La transducción de señales

La insulina y los factores de crecimiento similares a la insulina (llamados IGF por *insulin-like growth factors*) son hormonas que regulan el metabolismo y el crecimiento en todos los animales. Se entiende por hormonas a sustancias secretadas por un tipo de células que tienen efecto sobre células de otro tipo. También hay hormonas –justamente la insulina y los IGF– que actúan sobre células similares a las células que las producen, incluso sobre ellas mismas. Esa acción puede producirse en lugares vecinos de las células que secretan las hormonas, o las hormonas pueden llegar por el torrente sanguíneo a órganos o tejidos alejados. Las hormonas del primer caso se conocen con el nombre de hormonas *paracrin* (o *autacrin* si actúan sobre las propias células que las originan); las del segundo, como hormonas *endocrinas*. Ejercen su efecto al ser reconocidas por *receptores hormonales*, que son específicos de las células a las que apuntan o *células blanco*. Esos receptores son proteínas que están en las células sobre las que la hormona tiene efecto. Se dice que las hormonas son los *ligandos* naturales de dichos receptores, a los que se unen con alta afinidad y los activan para que se produzca el efecto de la hormona.

Los receptores hormonales pueden estar dentro de las células o sobre su superficie. Esto generalmente se rela-

ciona con la capacidad de cada hormona de atravesar la membrana celular o plasmática e ingresar en la célula. Así, hormonas con estructuras químicas que les permiten atravesar esa membrana, como los andrógenos, los estrógenos y los corticoides, se unen con receptores ubicados dentro de las células. Hormonas que no pueden atravesar la doble capa de lípidos de la membrana celular, entre ellas la insulina, los IGF y la adrenalina, lo hacen con receptores ubicados sobre la superficie celular, los cuales se componen de una región extracelular, que se une al ligando, y una intracelular, que se activa luego de la unión y *transduce* la señal al interior de la célula, es decir convierte la señal química de la hormona en otra señal química que tiene efecto sobre el destino de la célula, pues regula las funciones celulares o modifica la expresión de sus genes.

La insulina y los IGF son hormonas peptídicas, es decir, están formadas por aminoácidos. En esto se asemejan a las proteínas, aunque son más pequeñas que ellas y no pueden atravesar la membrana celular. Los receptores de la insulina son proteínas de membrana que en su parte extracelular tienen dos sitios de unión con la insulina, y en su parte intracelular son capaces de desencadenar las señales que influyen sobre las funciones de la célula o modifican la expresión de los genes. En esto consiste la transducción de señales.

¿DE QUÉ SE TRATA?

La insulina y los factores de crecimiento similares a la insulina son hormonas relacionadas con el control del metabolismo y del crecimiento.

Insulina y regulación del metabolismo

La insulina es la principal encargada de regular el balance energético y metabólico en los animales. Una de sus funciones es activar el transporte de glucosa de la sangre al interior de las células, algo importante ya que, cuando comemos, aumentan los niveles de glucosa en la sangre, la que debe entrar en las células y estar allí en condiciones de ser utilizada como fuente de energía (o almacenada en forma de grasas o glucógeno mediante distintos procesos metabólicos).

La insulina es secretada por tejidos especializados del páncreas, que lo hacen en respuesta a altos niveles de glucosa en la sangre. La glucosa, a su vez, es fuente de carbono y energía para las células, que la almacenan y emplean para crecer y dividirse. Si se producen fallas en cualquier etapa del proceso, en el organismo aparece la diabetes, una enfermedad caracterizada por la hiperglucemia o altos niveles de glucosa en la sangre.

En los mamíferos, los receptores de la insulina son de dos tipos, llamados respectivamente A y B. En la literatura técnica aparecen como IR-A e IR-B. Son casi idénticos y las funciones específicas de cada uno todavía no han sido esclarecidas. Se sabe que las células especializadas en la regulación del metabolismo de la glucosa tienen la forma del receptor B, y que es común encontrar el receptor A en células que se dividen activamente, sea durante el desarrollo embrionario, en células progenitoras de otras especializadas o en células tumorales.

El control del crecimiento

Los mamíferos, entre ellos el ser humano, tienen dos tipos de factores de crecimiento similares a la insulina, llamados respectivamente I y II (y simbolizados por IGF-I e IGF-II). Estas hormonas, secretadas principalmente por el hígado, se unen a un solo tipo de receptor, es decir, a diferencia de lo que sucede con la insulina, que es de un solo tipo y tiene dos receptores, estos factores de crecimiento son de dos tipos que se unen a un solo receptor.

Tanto dichos factores como su receptor tienen un cometido crucial en el desarrollo embrionario y el crecimiento. El factor del tipo I regula el crecimiento juvenil, mientras que el de tipo II lo hace para el crecimiento fetal y funciones celulares específicas a lo largo de toda la vida. Fallas en la función del primero ocasionan trastornos de crecimiento, incluso enanismo, como el síndrome de Laron, enfermedad genética causada por una mutación que lleva a niveles muy bajos del factor de crecimiento I, con la consecuencia de que quienes la sufren no superan el metro de altura.

Paradójicamente, el mismo receptor es el responsable de la gran variación de tamaños que encontramos en los perros, los animales con las mayores diferencias en



Extremas diferencias de tamaño en perros: un chihuahua y un gran danés.

tamaño: hay razas como los chihuahuas cuyos adultos pesan menos de 2 kilos y otras como los grandes daneses con más de 90 kilos. Es como si al lado de un adulto humano que pesara unos 50kg pudiese haber otro con más de 2000kg. Estas diferencias, que se produjeron por un proceso evolutivo que tuvo a los caprichos del hombre como principal presión de selección, se deben a la presencia de variaciones en el receptor de los factores de crecimiento similares a la insulina.

Acción cruzada entre la insulina y los factores de crecimiento

Como suele ocurrir en biología, las cosas nunca responden a un esquema ideal ni a una función única, sino que son siempre complejas. Esa complejidad es producto de la historia evolutiva de los organismos, a los que las mutaciones genéticas y la selección natural llevaron a ser lo que son hoy, y definirán sus características futuras. La regulación del metabolismo y del crecimiento no escapa a esta regla, que ha dado lugar a múltiples puntos de regulación cruzada entre ambas funciones. En particular, la insulina es capaz de unirse y hasta cierto punto activar los receptores de los factores de crecimiento. Estos también se unen y activan a los receptores de insulina, en particular, los de tipo A. También existen receptores híbridos, a los que se pueden unir ambas hormonas.

Esta acción cruzada tiene importantes consecuencias clínicas, pues la hormona que regula la concentración de azúcar en la sangre o glucemia tiene efectos sobre el crecimiento y la división celular, y viceversa. Estudios realizados en los últimos años han demostrado que las personas con ciertas clases de diabetes (las de tipo 2) tienen mayor probabilidad de contraer cáncer, situación que se agrava en los insulinoresistentes, que son menos sensi-

SÍNDROME DE LARON

En 2011 se difundió por los medios el resultado de una investigación realizada por los endocrinólogos Jaime Guevara Aguirre y Valter Longo, quienes, durante veintidós años, analizaron la población de remotas aldeas en la provincia de Loja, en el sur de Ecuador, muchos de cuyos habitantes presentan un enanismo conocido por síndrome de Laron, por el que no superan el metro de altura. El nombre honra al médico israelí Zvi Laron, profesor emérito de la Universidad de Tel Aviv, que en la década de 1960 fue uno de los primeros en describir la enfermedad. Esta es de índole genética y resulta de una mutación que se transmite con carácter recesivo, es decir que solamente enferman quienes hayan heredado el gen mutado tanto del padre como de la madre. Quienes solo heredan un gen mutado resultan portadores sanos y pueden transmitir ese gen a su descendencia pero no contraen la enfermedad.

El síndrome de Laron se ha observado principalmente en grupos humanos de ascendencia semita, en Israel, Arabia, Irak o Egipto. La población de las aldeas ecuatorianas en cuestión parece haber tenido, justamente, raíces sefaradíes. Las características señaladas del proceso de la herencia, por otro lado, explican la difusión de la mutación y consiguientemente de la enfermedad en poblaciones relativamente cerradas y, por ende, endogámicas.

Los enfermos del síndrome de Laron sufren perturbaciones en el funcionamiento de las hormonas que regulan el crecimiento, pues la mutación de que se trata modifica el receptor de dichas hormonas, que son las responsable de regular la producción de los factores de crecimiento similares a la insulina. En los enfermos, en efecto, se constatan niveles muy bajos de factores de crecimiento similares a

la insulina de tipo 1. Si se les administra estas últimas hormonas (a condición de que se lo haga antes de la pubertad), pueden alcanzar estaturas normales.

Uno de los rasgos llamativos de la población ecuatoriana que comentamos es que no había registros de casos de diabetes ni de cánceres, dos de las principales causas de muerte en el mundo. El estudio mencionado analizó a noventa y nueve personas con síndrome de Laron y las comparó con mil seiscientos libres de la enfermedad, tomadas como control. Luego de veintidós años de seguimiento, no hubo diabetes entre las primeras y solo un cáncer no letal. En cambio, alrededor del 5% de las segundas contrajo diabetes y el 17% algún tipo de cáncer.



El endocrinólogo Jaime Guevara Aguirre con un grupo de pacientes con síndrome de Laron en el sur de Ecuador, 2009.

bles a la insulina. El tratamiento de esas diabetes se basa en administrarles insulina o análogos comerciales para regular los niveles de glucosa. Pero en esos pacientes la hormona activa de forma no deseada la división celular y promueve el desarrollo de tumores. Contrariamente, las personas con síndrome de Laron no suelen padecer de diabetes ni contraer cáncer. Esto confirma la regulación cruzada y la cercana relación entre el control del metabolismo y el crecimiento. Entender los mecanismos diferenciales de acción de cada hormona permitiría mejorar el tratamiento de la diabetes, que afecta a más de trescientos millones de personas en el mundo.

Evolución y control del metabolismo y del crecimiento

Para entender los conflictos que plantea esta compleja regulación, tenemos que mirar el asunto bajo la lupa de la evolución (para recurrir a una frase de Theodosius Dobzhansky). No podemos valernos del registro fósil para indagar los mecanismos de regulación del metabolismo de la glucosa y de la división celular. Pero pode-

mos mirar la historia evolutiva o filogenia e imaginar el posible escenario sobre el cual actuó la selección natural a lo largo de millones de años de evolución.

Los primeros animales fueron organismos pluricelulares sésiles, como las esponjas, en las que la regulación del metabolismo celular y del crecimiento están directamente ligadas a la disponibilidad de nutrientes: cuando estos son abundantes, juntan reservas, crecen y se reproducen. Su crecimiento se produce por aumento del número de células más que por incremento del tamaño celular, y su motor es la división celular. Tienen crecimiento indefinido y reproducción asexual por gemación o fragmentación, por lo que en ellos crecimiento y reproducción están también asociados. Por su lado, la reproducción sexual también está regulada por la disponibilidad de nutrientes, ya que implica un gasto energético importante.

Si nos movemos por el árbol filogenético de los metazoos hacia animales más complejos, podemos detenernos en el gusano *Caenorhabditis elegans*, un nematodo cuya biología ha sido objeto de intensos estudios, al punto que conocemos con bastante precisión los detalles de su fisiología. En sus genes existe un solo receptor para factores similares a la insulina (llamado DAF-2), que puede ser activado por varias hormonas con distintas funciones. Son

hormonas que regulan el metabolismo, el crecimiento, la reproducción y la longevidad de los gusanos, todo por la vía del mismo receptor. Se ha comprobado que ciertas mutaciones de dicho receptor duplican el tiempo de vida de los gusanos pero reducen su fertilidad. En condiciones de abundancia, crecen, se reproducen y envejecen, mientras que la escasez relativa de nutrientes retarda su reproducción y crecimiento, y alarga sus vidas.

A medida que avanzamos hacia una mayor complejidad en el reino animal, encontramos limitaciones a la regulación del metabolismo y del crecimiento por el mismo mecanismo. Ciertos vertebrados, como los peces y los reptiles, crecen en función de la disponibilidad de recursos y lo hacen en forma indefinida. En esos casos, la regulación del metabolismo está íntimamente ligada con la del crecimiento: si hay glucosa disponible, se almacena y se utiliza para crecer.

En las aves y los mamíferos, en cambio, el crecimiento ocurre durante una etapa de la vida, luego de la cual ya no crecen más. En estos casos, es necesario que la regulación del metabolismo esté separada de la del crecimiento. Las aves tienen una sola forma de receptor de insulina, además del receptor para los factores similares a la insulina. Se postula que en estos animales el primero tiene funciones mayoritariamente metabólicas y el segundo las tiene en cuanto al crecimiento, aunque puedan existir receptores híbridos en los que las funciones se solapan.


En los mamíferos las cosas son aun más complejas, posiblemente porque en animales vivíparos cuyo desarrollo embrionario ocurre dentro del cuerpo de la hembra, la regulación del metabolismo de la madre requiere estar separada de la del crecimiento de la cría. A esto parece deberse la aparición en la historia evolutiva del receptor de insulina de tipo B, que tiene una afinidad significativamente menor por los factores similares a la insulina y posee funciones netamente metabólicas. Si bien esta teoría explica de manera simple la aparición de ese receptor

y su especialización en la regulación del metabolismo, aun quedan por entender los mecanismos moleculares que garantizan esa señalización diferencial.

Diabetes, resistencia a la insulina y cáncer

Quienes padecen la mencionada diabetes tipo 2 exhiben resistencia a la insulina, la que perturba el normal funcionamiento de los mecanismos por los que el organismo capta la glucosa y la almacena en forma de glucógeno en los músculos y el hígado, y como grasas en el tejido adiposo. Esos tejidos responden a la insulina mediante receptores de tipo B, aquellos con menor afinidad con los factores similares a la insulina. En situaciones normales, al subir el contenido de azúcar de la sangre luego de una comida, el organismo libera insulina que actúa de forma rápida sobre dichos tejidos y disminuye el nivel de glucosa de la sangre. En los insulinoresistentes, en cambio, los niveles altos de glucosa llevan a una presencia constante de insulina en sangre, pues requieren mayor concentración de insulina para activar a los tejidos responsables de captar la glucosa en circulación por el torrente sanguíneo. Pero dado que la insulina activa, además, los receptores de tipo A y los correspondientes a los factores similares a la insulina, la presencia de importantes concentraciones de insulina en sangre lleva a una estimulación de la proliferación celular y aumenta la propensión a desarrollar tumores.

Concordantemente con lo anterior, se ha comprobado que tanto los receptores de factores similares a la insulina como los de insulina están presentes en cantidades mayores que las normales en tumores de mama, tiroides, ovario y páncreas, entre otros. Paradójicamente, no se han registrado casos de cáncer o detectado tumores en personas con síndrome de Laron, incluso en aquellas con sobrepeso y hasta obesidad, en quienes los niveles de glucemia son normales. Esto confirma que, si bien tanto la insulina como los factores similares a la insulina tienen funciones específicas, existe un gran solapamiento de sus funciones.

Es así como ambas hormonas y sus receptores aparecen como posibles blancos de diagnóstico y terapéuticas para la detección, la prevención y el tratamiento del cáncer. El desafío es encontrar drogas que puedan regular el metabolismo de la glucosa sin actuar sobre el crecimiento y la división celular. 

LECTURAS SUGERIDAS

BELFIORE A et al., 2009, 'Insulin receptor isoforms and insulin receptor/insulin-like growth factor receptor hybrids in physiology and disease', *Endocrine Reviews*, 30, 6: 586-623. doi: 10.1210/er.2008-0047.

LONGO VD & FINCH CE, 2003, 'Evolutionary Medicine: From Dwarf Model Systems to Healthy Centenarians?', *Science*, 299, 5611: 1342-1346, doi: 10.1126/science.1077991.

SUTTER NB et al., 2007, 'A Single IGF1 Allele Is a Major Determinant of Small Size in Dogs', *Science*, 316, 5821: 112-115, doi: 10.1126/science.1137045.

TATAR M, BARTKE A & ANTEBIA, 2003, 'The Endocrine Regulation of Aging by Insulin-like Signals', *Science*, 299, 5611: 1346-1351 doi: 10.1126/science.1081447.



Federico Coluccio Leskow

Doctor en ciencias biológicas, UBA.

Investigador adjunto del Conicet.

Profesor adjunto, Universidad Nacional de Luján.

federico@fbmc.fcen.uba.ar