Nature Reviews Endocrinology: Las proteínas quinasas pueden ser la próxima diana para tratar las enfermedades asociadas a la obesidad

16/10/2020

Investigadoras del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) revisan, en un artículo que se publica en Nature Reviews Endocrinology, el papel de unas proteínas, las quinasas de estrés, en el metabolismo.

Existe un grupo de proteínas en el organismo que están asociadas con la obesidad y las alteraciones metabólicas como la resistencia a la insulina o diabetes: son las quinasas activadas por estrés. Determinar sus mecanismos o vías de acción puede ser fundamental para diseñar estrategias terapéuticas para abordar un problema de magnitud mundial, como la obesidad, que afecta a millones de personas en todo el mundo.

Una de las características clave de la obesidad es la activación de las quinasas activadas por estrés (SAPKs, del inglés stress-activated protein kinases), que en mamíferos la componen la familia de las p38 (p38 mitogen-activated protein kinases) y la de las JNK (c-Jun N-terminal kinases). Dichas proteínas, según explican investigadoras del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) en un artículo que se publica en *Nature Reviews Endocrinology*, son esenciales para una adecuada adaptación del metabolismo celular a su entorno; sin embargo, en la obesidad su activación descontrolada en numerosos órganos y tejidos como la grasa, el hígado, el músculo, las células inmunes y el sistema nervioso central, contribuye enormemente al desarrollo de las complicaciones y patologías derivadas de ésta.

Por tanto, "**las vías de señalización de las SAPKs constituyen unas dianas potenciales para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de la obesidad**", señala la Dra. Guadalupe Sabio, jefa de grupo de investigación en el CNIC y coordinadora del trabajo.

La obesidad es la segunda causa de muerte prevenible de muerte tras el tabaquismo. Además, es un factor que predispone a enfermedades graves como la diabetes tipo 2, la cirrosis, el cáncer y las enfermedades cardiovasculares, patologías se encuentran entre las principales causas de muerte a nivel mundial. Para poner en contexto, se estima que solo en España, en poco más de una década, para 2030, habrá 27 millones de adultos, el 80% hombres y 55% mujeres, con problemas de obesidad o sobrepeso.

El principal objetivo de este campo de investigación es entender la función de cada miembro de las familias de las proteínas p38 y JNK y la identificación de inhibidores específicos.

Desafortunadamente, escriben las investigadoras en su trabajo, las estrategias terapéuticas para tratar la obesidad tienen una limitada eficacia y, además, presentan numerosos efectos adversos.

Por tanto, señala la Dra. Sabio, "**existe una necesidad apremiante de definir los mecanismos moleculares que originan las enfermedades metabólicas asociadas a la obesidad para poder prevenirlas y tratarlas**".

Durante las últimas décadas, este y otros grupos, han llevado a cabo numerosas e importantes investigaciones para determinar los mecanismos moleculares mediante los que estas quinasas son reguladas en personas delgadas como en obesas. Gracias a ello se ha podido definir su contribución en el desarrollo de la obesidad y de la resistencia a la insulina.

En este artículo, las Dras. **Guadalupe Sabio, Ivana Nikolic y Magdalena Leiva**, proporcionan una perspectiva actualizada del papel de las SAPKs en el control metabólico en los distintos órganos y resaltan los descubrimientos más relevantes que se han generado en este campo en la última década.

Por ejemplo, se sabe que JNK y p38 funcionan a través diversas vías o mecanismos de señalización que afectan procesos metabólicos como sensibilidad a la insulina, termogénesis, adipogénesis y lipólisis o que la activación de SAPK en las células inmunitarias desencadena la inflamación en diferentes tejidos y afecta el metabolismo sistémico en la obesidad. Además, que las SAPK tienen funciones específicas de tejido y de sustrato y que su activación está involucrada en los trastornos relacionados con la obesidad, esteatohepatitis, cáncer de hígado, insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus.

La obesidad es un problema en sí mismo, especialmente porque es un factor que predispone a enfermedades graves como la diabetes tipo 2, la cirrosis, el cáncer y las enfermedades cardiovasculares.

Tal y como indica la Dra. Sabio, "aunque la importancia de las SAPKs es cada vez más patente, todavía hace falta mucha más investigación; por ejemplo, la identificación de las funciones de cada miembro de las p38 y JNK en cada tipo celular es fundamental para poder actuar".

Entonces, ¿cuál sería el papel de los inhibidores de SAPKs en el control de la obesidad? Según las autoras, antes de comenzar los estudios clínicos y preclínicos es preciso diseñar moléculas específicas para el tratamiento de las distintas patologías asociadas a la obesidad. "Pero para ello es necesario tener un conocimiento más profundo de los mecanismos implicados", aseguran.

Las científicas concluyen que el principal objetivo de este campo de investigación es la identificación de inhibidores específicos para cada miembro de las familias p38 y JNK. Estas moléculas permitirían la evaluación de su utilidad terapéutica inhibiendo las quinasas del estrés para la prevención y tratamiento de la obesidad y sus enfermedades asociadas. "**La orientación de las vías de SAPK en diferentes tejidos es un potencial terapéutico enfoque para la prevención y el tratamiento del síndrome metabólico y trastornos asociados**", destacan.

El laboratorio cuenta con la financiación de la **Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer** (AECC), de la Beca Leonardo para Investigadores y Creadores Culturales 2017 concedidas por la Fundación BBVA y de la **Fundación Europea contra la Diabetes** (EFSD)

- Nikolic, I., Leiva, M., & Sabio, G. (2020). The role of stress kinases in metabolic disease. Nature Reviews Endocrinology. doi:10.1038/s41574-020-00418-5

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/nature-reviews-endocrinology-proteinas-quinasas-pueden-ser-proxima-diana-para-tratar