Vanadio y diabetes

Thomas Scior[1*] y J. A. Guevara-García

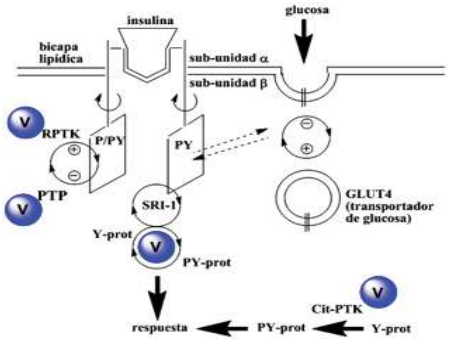
[1]Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
[*]tscior@gmail.com

Los cambios en los hábitos alimenticios y estilo de vida de los humanos en el último siglo han resultado en un dramático incremento a nivel mundial en la incidencia de la diabetes[1]. Esto que se puede considerar como una epidemia de diabetes tipo 2 tiene asociadas otras condiciones conocidas como *diabesidad*[2] y *síndrome metabólico*[3]. Adicionalmente, una susceptibilidad genética, particularmente en ciertos grupos étnicos, es activada por factores ambientales o de comportamiento, tales como sedentarismo, sobrenutrición y obesidad. La prevención de la Diabetes Mellitus (DM) y el control de sus complicaciones micro- y macro-vasculares requerirá de acciones integradas de investigación y educación a nivel mundial para reducir la enorme morbilidad prematura y mortalidad provocada por esta enfermedad[4].

Los cuadros terapéuticos actuales fueron desarrollados en las últimas cinco décadas en ausencia de blancos moleculares definidos o sin un sólido conocimiento a nivel molecular de la patogénesis de la enfermedad. Sin embargo, con el avance de los conceptos de química y farmacología molecular, en un lapso de tiempo relativamente corto, el conocimiento de las rutas bioquímicas relacionadas con el desarrollo del síndrome metabólico se ha expandido de manera considerable, y actualmente existe un conjunto sin precedente de blancos o dianas biomoleculares potenciales para el desarrollo de fármacos. Estas dianas se han identificado sobre la base de la predicción de la función de enzimas clave que modulan uno o más aspectos de la patogénesis de la DM y del síndrome metabólico. De esta manera se pueden considerar al menos cuatro categorías mecanísticas para nuevos terapéuticos: 1) las que tienen como objetivo reducir la excesiva producción de glucosa por el hígado, 2) las que aumentan la secreción de insulina estimulada por glucosa, 3) las que tienen como dianas moleculares específicas las enzimas de la ruta de las señales en la cascada de insulina, y 4) las que tratan sobre nuevas terapias para la obesidad y el re-establecimiento del metabolismo alterado de los lípidos[5].

La cascada de insulina comienza con la unión de la insulina a la sub-unidad a extracelular del receptor de insulina transmembranal (RI), lo que provoca un cambio conformacional en la sub-unidad b intracelular del RI y la autofosforilación de varios residuos de tirosina del propio RI. La enzima que promueve dicha fosforilación es la proteína tirosina cinasa del receptor (RPTK), un regulador positivo de la transducción de la señal de insulina. En competencia con esta se encuentran las proteínas tirosina fosfatasas (PTP) que son reguladores negativos. La señal de la insulina se transmite luego por la transferencia del fosfato del RI, que actúa como una tirosina cinasa, a diferentes sustratos. El primero de ellos es el IRS-1, que transfiere el grupo fosfato a proteínas citoplasmáticas (Y-prot), desencadenando los efectos metabólicos. Durante el proceso, la cascada de insulina (ver figura) incrementa el transporte de glucosa en células grasas y musculares estimulando la translocación del transportador de glucosa GLUT4, desde el seno

del citoplasma hasta la membrana plasmática, promoviendo su exocitocis[6].



Dentro de la familia de las PTP, la PTP1B ha recibido gran atención debido a su papel protagónico como regulador negativo de la cascada de insulina[7]. Se ha observado en ratas genéticamente deficientes de esta enzima (PTP1B-/-), que la alimentación rica en carbohidratos y grasas no produce sobrepeso debido a la actividad ininterrumpida de la insulina, comprobado mediante el nivel incrementado en la fosforilación del RI en músculos e hígado[8]. Por lo tanto, la inhibición de la función de la PTP1B es una estrategia adecuada para el tratamiento de la diabetes y la obesidad.

Un inhibidor ideal debe ejercer el control selectivo de la función biológica de la PTP1B, sin impedir el trabajo catalítico normal de otras enzimas relacionadas, y no sólo unirse eficientemente a la enzima. En este sentido, el diseño computacional de tales inhibidores de la PTP1B para el tratamiento de la diabetes tipo II ha recibido considerable atención[9].

El conocimiento del diseño de modelos moleculares para la PTP1B se da en el "Laboratorio de Simulaciones moleculares computacionales" bajo la dirección del Dr. Thomas Scior. Este trabajo es multidisciplinario, ya que integra a la medicina, fisiopatología, farmacología, bioquímica, biología molecular, bioinformática, química teórica y química computacional.

Las simulaciones moleculares computacionales de la enzima PTP1B y un ligando acoplado muestran la existencia de un bolsillo con más aminoácidos lipofílicos lo que es considerado como un potencial para generar nuevos ligandos (fármacos futuros).

Por otra parte, desde el descubrimiento de la actividad tipo insulina del vanadato[10], este ha sido reconocido como uno de los agentes con mayor actividad inhibitoria frente a la familia de las proteína tirosina fosfatasas, aunque no es selectivo ya que también actúa sobre un número importante de proteínas dependientes de fosfato, entre ellas las PTPasas, las ATPasas, las adenil ciclasas y los canales de calcio[11]. Asimismo, se ha reportado una gran cantidad de compuestos de coordinación de vanadio, con diferentes grados de actividad antidiabética, siendo algunos de sus efectos el incremento de la absorción de glucosa y de la biosíntesis de glicógeno, y la inhibición de la gluconeogénesis y de la lipólisis[12]. El mecanismo biológico del vanadato y de los complejos de vanadio no se ha establecido completamente; sin embargo, se sugiere que los blancos moleculares de vanadio pueden ser enzimas proteína fosfatasas, en lugar de la propia insulina, el RI, o los transportadores GLUT2 y GLUT4. De hecho, existe evidencia que apoya la hipótesis de que compuestos de vanadio con actividad tipo insulina pueden tener afinidad intrínseca por el sitio catalítico de la enzima PTP1B [13].

Las propiedades miméticas de insulina de los compuestos de vanadio se han demostrado tanto *in vitro* como *in vivo* en ratas y ratones, así como en pacientes diabéticos[14]. Cabe notar que los estudios clínicos se han llevado a cabo usando sales inorgánicas de vanadio, con resultados discretos; pero es con el uso de complejos orgánicos de vanadio, sin lugar a dudas, donde se espera el mayor éxito, debido al incremento de la actividad y la reducción de los efectos secundarios y/o tóxicos[15]. Cabe mencionar que el efecto mimético de la insulina parece ser exclusivo de las sales inorgánicas de vanadio y sus compuestos,

mientras que la magnitud de los beneficios parece ser más importante que la toxicidad intrínseca que presenta el vanadio, y su acumulación no parece tener efectos negativos[16].

Diversos grupos de investigación farmacéutica han desarrollado nuevos compuestos de vanadio utilizando criterios empíricos para mejorar las propiedades de estos compuestos. Sin embargo, una alternativa es identificar un blanco celular y diseñar un compuesto de vanadio *ad hoc* para el sitio activo. Nuestro grupo ha demostrado que los compuestos de vanadio más activos, bis(maltolato)-oxo-vanadio(IV) y bis(picolinato)-oxo-vanadio (V), son también inhibidores potenciales de la enzima PTP1B, ya que los complejos formados entre estos compuestos y el sitio activo de la enzima tienen una energía de interacción teórica favorable[17].

Siguiendo la metodología de diseño de drogas asistido por computadoras, se diseñó y sintetizó un nuevo compuesto de vanadio con actividad tipo insulina[18]. Este compuesto quimera fue probado *in silico* como inhibidor de la enzima PTP1B. El compuesto fue sintetizado y en solución acuosa no sufrió intercambio de ligandos ni reducción del centro metálico en ausencia y presencia de citrato de sodio. En ensayos *in vitro* no alteró el nivel de la secreción basal de insulina en células beta, probando que su blanco no es el páncreas. El LD50 determinado en ensayo con ratones Wistar fue de 412 mg/Kg. Este compuesto es un principio insulinomimético innovador, con un efecto más específico y más selectivo hacia la diana biomolecular, constituyendo el líder de una familia de nuevos inhibidores potenciales, no-peptídicos, de la PTP1B. Recientemente, nuevos miembros de esta familia fueron diseñados y se encuentran ya registrados en una patente[19], esperando captar la atención de las grandes compañías farmacéuticas que parecen todavía no estar convencidas de las bondades que ofrecen los compuestos de vanadio para el tratamiento de la DM[20].

Agradecimiento

Los autores agradecen a la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado por el apoyo brindado para el desarrollo de la tesis doctoral de J. A. Guevara-García, así como a la Dirección de Innovación y Transferencia de Conocimiento por su apoyo en la gestión de la patente producto de este trabajo.

Referencias

1. World Health Organization. 1999. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Department of Noncommunicable Disease Surveillance, Geneva.
2. Astrup A., Finer N. 2000. Redefining type 2 diabetes: “diabesity” or “obesity dependent diabetes mellitus”. Obesity Rev., 1: 57-59.
3. World Health Organization. 1985. Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group, WHO, Geneva.
4. Zimmet P., Alberti K. G. M. M., Shaw J. 2001. Global and Societal Implication of the Diabetes Epidemic. Nature 414: 782-787.
5. Moller D. E. 2001. New Drug Targets for Type 2 Diabetes and the Metabolic Syndrome. Nature 414: 821-827.
6. Saltiel A.R., Khan C.R. 2001. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. Nature 414: 799-806.
7. Cheng A., Dubé N., Gu F., Tremblay M. L. 2002. Coordinated action of protein tyrosine phosphatases in insulin signal transduction. Eur. J. Biochem. 269(4): 1050-1059.
8. Elchebly M., Payette P., Michaliszyn E., Cromlish W., Collins S., Loy A. L., Normandin D., Cheng A., Himms-Hagen J., Chan C.-C., Ramachandran C., Gresser M. J., Tremblay M. L., Kennedy B. P. 1999. Increased insulin sensivity and obesity resistance in mice lacking the Protein tyrosine phosphatase-1B gene. Science 283: 1544-1548.

9. Doman T. N., McGovern S. L., Witherbee B. J., Kasten T. P., Kurumbail R., Stallings W. C., Connolly D. T., Shoichet B. K. 2002. Molecular docking and high-throughput screening for novel inhibitors of protein tyrosine phosphatase-1B. J. Med. Chem. 45: 2213-2221.
10. Shechter Y., Karlish S.J. Insulin-like stimulation of glucose oxidation in rat adipocytes by vanadyl (IV) ions. 1980. Nature (Lond.) 284: 556-558.
11. Costa Pessoa, J.; Garribba, E.; Santos, M.F.A.; Santos-Silva, T. 2015. Vanadium and proteins: Uptake, transport, structure, activity and function. *Coord. Chem. Rev.*, *301-302*, 49-86.
12. Shechter Y., Goldwaser I. 2003. Historic perspective and recent developments on the insulin-like actions of vanadium; toward developing vanadium-based drugs for diabetes. Coord. Chem. Rev. 237: 13-22.
13. Thompson K. H., Orvig C. 2006. Vanadium in diabetes: 100 years from Phase 0 to Phase I. Journal of Inorganic Biochemistry 100: 1925–1935.
14. Rehder, D. 2003. Biological and medicinal aspects of vanadium. *Inorg. Chem. Commun.*, *6*, 604–617.
15. Thompson, K.H.; Orvig, C. 2006. Metal complexes in medicinal chemistry: new vistas and challenges in drug design. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 761–764.
16. Scior, T.; Guevara-García, J.A.; Bernard, P.; Do, Q.-T.; Domeyer, D.; Laufer, S. 2005. Are Vanadium Compounds Drugable? Structures and Effects of Antidiabetic Vanadium Compounds: A Critical Review. *Mini Rev. Med. Chem.*, *5*, 1-14.
17. Scior, T.; Mack, H.G.; Guevara-García, J.A.; Koch, W. 2008. Antidiabetic Bis-Maltolato-OxoVanadium(IV): Conversion of inactive trans- to bioactive cis-BMOV for possible binding to target PTP-1B. *Drug Des. Devel. Ther.*, *2*, 221–231.
18. Scior, T.; Guevara-García, J.A.; Melendez, F.J.; Abdallah, H.H.; Do, Q.-T.; Bernard, P. 2010. Chimeric design, synthesis, and biological assays of a new nonpeptide insulin-mimetic vanadium compound to inhibit protein tyrosine phosphatase 1B. *Drug Des. Devel. Ther.*, *4*, 231-242.
19. Guevara-García JA., Scior T., Melendez Bustamante F.J., Caballero Concha N.A., Castro Sánchez M.A. 2014. Nuevo uso insulinomimético de compuestos no-peptídicos con vanadio basados en una sustancia sintetizada y fármaco y toxicológicamente comprobada. Registro folio MX/E/2015/053211.
20. Scior T., Guevara-Garcia J.A., Do Q.-T., Bernard P., Laufer S. 2016. Why are antidiabetic vanadium complexes not in the pipeline of “Big Pharma” drug research? A critical review. Current Medicinal Chemistry, Volume 23., Curr Med Chem. 2016 Mar 21. DOI:10.2174/092986732366616032112113 8.