

## Aportaciones de la proteómica en el estudio de la diabetes

Lizbeth M. Jiménez-Flores, Elsa Cristina Flores-Pérez, Daniela Paulina Mares-Álvarez, Maciste Habacuc Macías-Cervantes, Joel Ramírez-Emiliano y Victoriano Pérez-Vázquez\*

Departamento de Ciencias Médicas, División de Ciencias de la Salud, Campus León, Universidad de Guanajuato, León, Gto.

### Resumen

La incidencia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) está creciendo rápidamente debido al envejecimiento de la población, cambios en el estilo de vida e incremento en la prevalencia de la obesidad. En la DM2, la hiperglucemia crónica conlleva complicaciones macro- y microvasculares que en la actualidad son un problema grave para los sistemas de salud en todo el mundo. La DM2 es una enfermedad altamente heterogénea que requiere de técnicas de estudio de alto rendimiento que permitan obtener información sobre los mecanismos y vías biológicas que inducen a la enfermedad y sus complicaciones. En este trabajo describimos las aportaciones más recientes de la proteómica en el estudio de la diabetes y discutimos su importancia en la identificación de blancos terapéuticos y biomarcadores que podrían ayudar en el diagnóstico de la DM2, a monitorear la progresión de la enfermedad y al desarrollo de nuevos fármacos para mejorar las terapias y disminuir sus complicaciones.

**PALABRAS CLAVE:** Proteómica. Diabetes. Expresión de proteínas.

### Abstract

The incidence of type 2 diabetes mellitus (T2D) is growing rapidly due to aging, urbanization, changes in lifestyle, and increasing prevalence of obesity. In T2D, chronic hyperglycemia leads to macro and micro vascular complications, which currently are serious problem for health systems worldwide. The complexity of T2D and its complications requires study skills of high performance that provide important information in the understanding of the pathophysiology of the disease and biological pathways involved in development of T2D and its complications. In this work we describe the recent contributions of proteomics in the study of T2D and discuss its importance in the identification of therapeutic targets and biomarkers that help to improve the diagnosis of T2D, monitor the disease progression, and the development of new drugs to improve treatment and reduce its complications. (Gac Med Mex. 2014;150 Suppl 1:88-94)

**Corresponding author:** Victoriano Pérez-Vázquez, vicpe@yahoo.com

**KEY WORDS:** Proteomics. Diabetes. Protein expression.

## Introducción

La diabetes *mellitus* tipo 2 es una de las enfermedades cronicodegenerativas con mayor prevalencia a nivel mundial y representa un grave problema de salud pública. Según estadísticas de la Organización Mundial

de la Salud, en el año 2000 había 171 millones de personas con diabetes y se estima que en la actualidad existen 382 millones de personas con este padecimiento en todo el mundo<sup>1,2</sup>.

La diabetes *mellitus* tipo 2 es una enfermedad metabólica caracterizada por la presencia de hiperglucemia resultante de la alteración en la secreción y/o acción de la insulina, lo que ocasiona resistencia de ésta en diferentes órganos y tejidos. A su vez, la hiperglicemia incrementa la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS), de productos finales de glucosilación avanzada, incrementa la acumulación de glucosa

### Correspondencia:

\*Victoriano Pérez-Vázquez

Departamento de Ciencias Médicas

División de Ciencias de la Salud, Campus León

Universidad de Guanajuato

20 de enero, 929

Col. Obregón, C.P. 37320, León, Gto.

E-mail: vicpe@yahoo.com

Fecha de recepción en versión modificada: 03-03-2014

Fecha de aceptación: 06-05-2014

en los glóbulos rojos en forma de hemoglobina glucosilada, así como el flujo de la glucosa dentro de la vía de los polioles<sup>3</sup>. Todo esto se asocia con daño y disfunción en diferentes órganos y tejidos que conlleva a las principales complicaciones de la enfermedad, como neuropatía, hipertensión, arterosclerosis, nefropatía, enfermedad cardíaca y eventos cerebrovasculares<sup>4</sup>.

A pesar del control de la glucosa en sangre y las terapias con los fármacos existentes, las complicaciones de la diabetes son un problema grave en la clínica. Es crucial entender la patofisiología de la enfermedad para obtener nuevos y mejores biomarcadores, blancos terapéuticos y fármacos que ayuden a prevenirla y evitar sus complicaciones<sup>5</sup>. El objetivo de esta revisión es describir algunas aportaciones de la proteómica al estudio de la diabetes y discutir su importancia en el descubrimiento de biomarcadores y el desarrollo de nuevos fármacos que ayuden a mejorar las terapias y a disminuir las complicaciones de la enfermedad.

### **Aplicaciones de la proteómica en el estudio de la diabetes**

El conjunto de proteínas expresadas en una célula o tejido en un momento y condición determinada se denomina proteoma. El término «proteómica» fue acuñado por Wilkins en 1996, abarca el análisis sistemático de proteínas expresadas en una condición específica y tiene un enorme potencial en la identificación de proteínas asociadas a diferentes enfermedades y sus complicaciones<sup>6</sup>. El perfil de expresión nos brinda información valiosa sobre las proteínas expresadas diferencialmente durante la enfermedad que podrían utilizarse como marcadores de diagnóstico o blancos terapéuticos en el descubrimiento y evaluación de nuevos fármacos<sup>7</sup>. Los avances recientes en la proteómica se han aplicado al estudio de varias enfermedades, entre ellas el cáncer, Alzheimer, enfermedades cardiovasculares, insuficiencia renal y DM2<sup>8-10</sup>.

Para estudiar la DM2, diversos grupos han elaborado mapas de electroforesis bidimensional, ahora usados como referencia para comparar los cambios de expresión de proteínas en tejidos diabéticos<sup>11-16</sup>. Algunos de estos mapas bidimensionales están disponibles en la base de datos de ExPASy (<http://world-2dpage.expasy.org/swiss-2dpage/>). Por ejemplo, la base de datos SWISS-2D PAGE contiene los mapas de diferentes tejidos y organismos<sup>17</sup>. En 2001, se reportaron nuevas proteínas identificadas a partir de ratones de la cepa C57BL/6J. Esta base de datos incluye el proteoma de tejido hepático, muscular, pancreático y

tejido adiposo pardo y blanco<sup>11</sup>. Como en la patogénesis de la DM2 están involucrados múltiples órganos, en los últimos años se han reportado diversos estudios proteómicos en cada uno de ellos.

### **Páncreas**

Como los islotes humanos son escasos, la mayoría de los estudios de proteómica se realizan en líneas celulares o en islotes pancreáticos de diferentes modelos animales de DM2. Otro problema es que los islotes de Langerhans están compuestos de varios tipos celulares con diferente perfil de expresión de proteínas, lo cual complica la interpretación de los resultados debido a que los factores producidos por las células no  $\beta$  influyen en los patrones de expresión de las células  $\beta$ <sup>18</sup>. El primer trabajo donde se utilizó la proteómica para estudiar las anomalías anatómicas y funcionales del islote pancreático del ratón *lep/lep* fue el de Sánchez, et al.<sup>19</sup>, en el cual se sugirió que la expresión diferencial de proteínas de unión a  $\beta$ -actina es un factor importante en la disfunción de los islotes<sup>19</sup>.

En 2005, en otro estudio se reportó la expresión diferencial de proteínas de páncreas de ratones diabéticos inducidos con dieta alta en grasas (DAG), donde se sobreexpresaron los péptidos 1 y 2 regeneradores del islote (REG1 y REG2) involucrados en la proliferación de las células  $\beta$ , probablemente con la finalidad de producir y secretar mayor cantidad de insulina, y así compensar la resistencia a la insulina (RI) y los efectos adversos de la hiperglucemia. Además, la menor expresión de glutatión peroxidasa 1 (GSHPX1) reflejó la incapacidad del organismo para mantener el poder reductor y contrarrestar los efectos tóxicos de ROS resultantes de la hiperglucemia crónica y el deterioro funcional de la célula  $\beta$ <sup>20</sup>.

Ahmed, et al. construyeron el primer mapa proteómico de referencia de islotes pancreáticos humanos<sup>13</sup>. Ellos identificaron 66 proteínas, dentro de las cuales se encontraron enzimas, chaperonas, proteínas estructurales, proteínas de defensa celular, moléculas de señalización y proteínas de transporte. En este estudio, los autores sugirieron que los cambios en la expresión de varias proteínas, como las proteínas de 78 y 94 kDa reguladas por glucosa (GRP78 y GRP94), la proteína disulfuro isomerasa (PDI), la calreticulina, la anexina, las citoqueratinas, la profilina y la proteína 150 regulada por oxígeno, están asociadas con el desarrollo de DM2 y podrían utilizarse como biomarcadores en la evaluación de fármacos<sup>13</sup>.

Posteriormente, Metz, et al. analizaron el proteoma del islote humano e identificaron 3,365 proteínas<sup>14</sup>. En dicho estudio se identificaron las tres principales hormonas secretadas por los islotes (insulina, glucagón y somatostatina), además de enzimas metabólicas y de vías de señalización celular, como las de la cascada de las integrinas, proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAP cinasas), factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) y *Janus kinase/signal transducers and activators of transcription*, proporcionando un mapa proteómico útil como referencia para estudios posteriores sobre DM2<sup>14</sup>.

En 2008, Petyuk, et al. caracterizaron el proteoma del islote de ratón (C57BL/6) sano y con RI, y al compararlo con 15 tejidos diferentes, entre ellos el cerebro, el pulmón, el hígado, el corazón, el riñón y el músculo esquelético, encontraron un grupo de 133 proteínas predominantemente expresadas en los islotes pancreáticos<sup>21</sup>. Ésta es otra importante fuente de referencia para futuras investigaciones en DM2 y metabolismo, disponible en <http://ncrr.pnl.gov>.

Ahmed, et al., en 2010, definieron un grupo de alteraciones en los perfiles proteómicos de mitocondrias en líneas celulares  $\beta$  pancreáticas expuestas a altas concentraciones de glucosa. Bajo esta condición, hubo menor expresión de la malato deshidrogenasa, la aconitasa, la *nicotinamide adenine dinucleotide* citocromo reductasa (subunidad b5), el canal de aniones dependiente de voltaje (VDAC2) y las cadenas  $\alpha$  y  $\delta$  de la adenosina trifosfato sintetasa (ATPasa). Mientras que hubo mayor expresión de las proteínas VDAC1, GRP75 y las proteínas de choque térmico 10 y 60 (HSP10 y HSP60, respectivamente). Esto explica la disfunción celular inducida por la glucotoxicidad que resulta en la alteración de la secreción de insulina<sup>22</sup>.

## Músculo esquelético

El músculo esquelético contribuye a mantener el balance sistémico de energía y sustratos, mientras que la pérdida de este balance induce enfermedades relacionadas con la obesidad y la DM2. Hojlund, et al., en 2003, encontraron incrementada la expresión de HSP90 y GRP78 en músculo de pacientes diabéticos<sup>23</sup>. Esto ocurre probablemente por la formación de ROS, que conduce a un incremento en la cantidad de proteínas desnaturalizadas y mal plegadas. También sugirieron que la fosforilación de la subunidad  $\beta$  de la adenosina trifosfato (ATP) sintasa es importante en la regulación de la síntesis de ATP y que su desregulación y la disminución de las proteínas de estrés celular contribuyen a la patogénesis de la diabetes<sup>23</sup>.

Adicionalmente, se ha reportado disminución de la expresión de las enzimas glucolíticas, como la aldolasa A, la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa y la adenilato cinasa, en músculo de pacientes obesos<sup>24</sup>. Estos datos juntos sugieren que las alteraciones en la regulación de la síntesis de ATP contribuyen a la patogénesis de la DM2. Así, es posible que los cambios de expresión de estas proteínas estén asociados con la reducida cantidad de fibras musculares de tipo 1 y con la reducida capacidad oxidativa de estas fibras en pacientes con un estilo de vida sedentario y/o con DM2<sup>25</sup>.

Actualmente se desconoce el mecanismo por el cual la RI disminuye la fuerza de las fibras musculares en individuos con DM2<sup>26</sup>. Mullen y Ohlendieck<sup>27</sup> estudiaron el perfil de proteínas de músculo esquelético de la rata Goto-Kakizaki, un modelo de DM2. Sus hallazgos sugirieron que el fenotipo diabético está asociado con un cambio en la expresión de proteínas que afecta especialmente a la glucólisis, el ciclo de Krebs, la fosforilación oxidativa, el metabolismo de lípidos y aminoácidos, la respuesta al estrés celular y la función del aparato contráctil<sup>27</sup>. Estos hallazgos podrían ayudar a establecer marcadores para mejorar el diagnóstico de la DM2, monitorear la progresión de la enfermedad y evaluar nuevos fármacos.

El mismo grupo estudió la debilidad del músculo esquelético relacionada con la DM2, y reportó disminución en los perfiles de expresión de enzimas de distintas vías metabólicas y proteínas de respuesta al estrés celular, mientras que aumentó la HSP27, lo que sugiere que estos cambios están asociados con la resistencia periférica a la insulina. Así, propusieron potenciales biomarcadores de DM2 y sugirieron la presencia de estrés celular en las fibras musculares de los ratones diabéticos<sup>28</sup>.

## Hígado

Este órgano desempeña un papel importante en el balance de la captación, utilización y producción de la glucosa, manteniendo así las concentraciones normales<sup>29</sup>, y está sujeto a la compleja regulación por sustratos, insulina y otras hormonas<sup>30</sup>. Edvarsson, et al., en 2003, estudiaron los mecanismos moleculares de la acción terapéutica de los agonistas del receptor  $\alpha$  activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR- $\alpha$ ) (WY14643) y receptor  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) (rosiglitazona), usados en el tratamiento de la hipertrigliceridemia y RI, respectivamente, en ratones diabéticos obesos ob/ob<sup>31</sup>. El hígado de los ratones obesos presentó mayor cantidad de enzimas involucradas en la oxidación de ácidos

grasos y lipogénesis. Además, WY14643 normalizó los niveles de expresión de varias enzimas involucradas en la glucólisis, gluconeogénesis y metabolismo de los aminoácidos en los ratones obesos, mientras que la rosiglitazona normalizó parcialmente los niveles de enzimas involucradas en el metabolismo de los aminoácidos<sup>31</sup>. Se ha observado que PPAR- $\gamma$  es un coactivador de genes gluconeogénicos, incluidos el de la glucosa-6-fosfatasa y de la fosfoenolpiruvato carboxinasa (PEPCK). Este coactivador proteico es inducido por adenosina monofosfato cíclico y glucocorticoides en el hepatocito y se encuentra elevado en el hígado de ratones diabéticos<sup>32</sup>.

En el hígado de ratones diabéticos db/db se encontraron seis proteínas disminuidas, dos de ellas proteínas de respuesta (GRP78 y la PDI) a proteínas mal plegadas relacionadas con el estrés del retículo endoplásmico (RE). Con estudios complementarios se demostró que la disminución de GRP78 induce RI, por lo que es importante en el desarrollo de la DM2<sup>32</sup>.

Morand, et al. estudiaron los cambios en el RE de un modelo de hámster con RI inducida con fructosa, e identificaron 13 proteínas expresadas diferencialmente, entre ellas la ER60, implicada en el proceso de degradación de la apolipoproteína B (APOB). Los autores sugirieron que con la disminución de HER60, asociada a la RI, incrementa la estabilidad de APOB y la producción de VLDL contribuyendo así a la dislipidemia<sup>33</sup>.

En ratones de la cepa C57BL/6 con obesidad inducida con DAG se encontraron cinco proteínas expresadas diferencialmente<sup>34</sup>. La sobreexpresión de glutatión sintetasa sugiere que las células hepáticas se encuentran en un estado de moderado estrés oxidativo. La peroxiredoxina 1, que mostró baja expresión, desempeña un papel importante en la eliminación de peróxidos generados durante el metabolismo y la estimulación de receptores de superficie celular. La proteína 1 de unión a selenio mostró baja expresión, lo que sugiere que favorece el transporte vesicular en el aparato de Golgi. GRP75 mostró un aumento en su expresión, probablemente como protección contra los daños producidos por ROS<sup>34</sup>.

En hígado de ratones diabéticos db/db se identificaron 95 proteínas con expresión diferencial en la fracción de membrana celular que regulan las vías del metabolismo energético, de señalización celular y de transporte molecular<sup>35</sup>. Entre estas proteínas se identificaron algunas que participan en la señalización de la insulina, el metabolismo de lípidos, proteínas de respuesta inflamatoria y de la resistencia hepática a la insulina inducida por estrés del RE<sup>35</sup>. La identificación

de estas proteínas en DM2 proporciona un mejor entendimiento de los mecanismos de la resistencia hepática a la insulina y el desarrollo de la DM2.

Una de las anomalías hepáticas asociadas con la obesidad y la DM2 es la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD)<sup>36</sup>. Interesantemente, Valle, et al.<sup>37</sup> reportaron 33 cambios de expresión de proteínas en biopsias de hígado de pacientes con DM2 en comparación con los pacientes obesos sin la enfermedad. Los análisis revelaron grupos de proteínas involucradas en el metabolismo mitocondrial, desintoxicación celular, respuesta al estrés oxidativo y metabolismo de la metionina. Estos resultados sugieren que la disfunción en tales mecanismos celulares contribuye al deterioro de la función hepática y al desarrollo de NAFLD<sup>38</sup>.

En un estudio reciente, a través de un amplio análisis comparativo del perfil de expresión de las glutatión S transferasas (GST), se encontró que la expresión de la GST mitocondrial es tejido específica. Las GST son abundantes en hígado, pero escasas en corazón. La abundancia de GST- $\kappa$ 1 en corazón, riñón e hígado es similar, pero ésta sólo se detectó en la mitocondria, lo que indica que tiene una función conservada en diferentes tipos celulares. En mitocondrias de hígado de ratones sanos y diabéticos db/db se identificaron cinco isoformas de GST,  $\alpha$ 3,  $\mu$ 1,  $\pi$ 1,  $\theta$ 1 y  $\kappa$ 1. Sólo la isoforma  $\pi$ 1 disminuyó su expresión en los ratones db/db, lo que sugiere que su disminución acelera el desarrollo de la diabetes<sup>39</sup>.

En 2013, se reportó que las proteínas mitocondriales estructurales mitofilina, SAM50 y CHCHD3 están disminuidas, mientras que las proteínas esenciales para el importe de proteínas están significativamente sobreexpresadas en los ratones alimentados con DAG<sup>40</sup>. Los estudios estructurales y funcionales revelaron que hay remodelamiento de las mitocondrias hacia una forma más condensada, con incremento en la capacidad respiratoria y mayores niveles de ATP. Esto podría indicar la necesidad de un remodelamiento estructural para ordenar las proteínas incrementadas en las mitocondrias de los ratones alimentados con DAG y así facilitar la captación de lípidos y proteínas.

## Tejido adiposo

La obesidad es un importante factor de riesgo para el desarrollo de RI y DM2. Como en la obesidad hay un aumento en la cantidad de tejido adiposo con detrimento en la sensibilidad a la insulina en todo el cuerpo, este tejido es útil para estudiar los mecanismos que inducen el desarrollo de la DM2. En 2004,

Schmid, et al. reportaron el primer estudio proteómico realizado en ratones C57BL/6, en el cual se analizaron los cambios de expresión de proteínas en cuatro tejidos importantes para la homeostasis de la glucosa: el músculo gastronemio, el tejido adiposo blanco y pardo y el hígado. Los autores encontraron 50 proteínas expresadas diferencialmente entre ratones obesos y delgados. Interesantemente, más de la mitad de estas proteínas se detectaron en el tejido adiposo pardo. Varias de las proteínas expresadas diferencialmente correspondieron a proteínas de estrés. Además, en tejido adiposo y músculo encontraron disminuidas las enzimas glucolíticas, lo que sugirió que en elevada concentración de ácidos grasos, éstos compiten con la glucosa como fuente de sustratos energéticos. Como en el tejido adiposo encontraron cambios significativos en enzimas del ciclo de Krebs y cadena respiratoria, ellos sugirieron que los ratones con DAG incrementan su gasto energético para contrarrestar la ganancia de peso<sup>41</sup>.

Boden, et al., en 2008, demostraron estrés del RE en sujetos humanos con obesidad y RI debido al aumento en la expresión de la calreticulina, la PDI y la GST<sup>42</sup>. Hay evidencias que sugieren que los ácidos grasos libres (AGL) juegan un papel importante en el desarrollo de la RI y se relacionan con la obesidad y la inflamación<sup>42</sup>. Los AGL también activan vías de señalización proinflamatorias del NF- $\kappa$ B a través del receptor tipo Toll. Sin embargo, no todos los sujetos obesos son resistentes a la insulina y tampoco tienen elevados los niveles plasmáticos de AGL. Por lo tanto, es probable que existan otras causas relacionadas con obesidad y RI. Una podría ser el estrés del RE. De hecho, se ha demostrado que la ingesta excesiva de nutrientes ocasiona estrés del RE en el tejido adiposo de los ratones ob/ob y ratones alimentados con DAG<sup>42</sup>.

## Corazón

La diabetes *mellitus* tipo 2 cursa con perturbaciones metabólicas que contribuyen a la disfunción contráctil del corazón, en ausencia de aterosclerosis o hipertensión. Essop, et al. estudiaron el deterioro de la función mitocondrial en corazón de ratones diabéticos hembra db/db<sup>43</sup>. Los autores demostraron alteraciones en proteínas del metabolismo energético mitocondrial, como la subunidad  $\alpha$  de la flavoproteína de transferencia de electrones, la cadena  $\delta$  de la ATP sintasa y la ubiquinol citocromo C reductasa<sup>43</sup>. Además, en los ratones diabéticos obesos encontraron una coordinada disminución

de las proteínas contráctiles, como la  $\alpha$ -actina de músculo liso,  $\alpha$ -actina cardíaca, cadena  $\alpha$  de la miosina y proteína C de unión a la miosina, lo que explica la disfunción contráctil en el corazón de estos ratones.

En otro estudio se observaron los efectos de la florzina en la prevención de la cardiomiopatía en ratones diabéticos db/db<sup>44</sup>, y se identificaron 113 proteínas con expresión diferencial, algunas de las cuales incrementaron su expresión en respuesta al tratamiento con florzina; tales proteínas participan en el metabolismo de lípidos, función mitocondrial y cardiomiopatía<sup>44</sup>. La cardiomiopatía que acompaña a la DM2 es compleja y está ocasionada por múltiples alteraciones en el metabolismo de la energía y aumento del estrés oxidativo. La normalización de estos procesos con la florzina podría ser un factor importante, lo que sugeriría un efecto cardioprotector debido a sus propiedades antioxidantes en el tratamiento de la cardiomiopatía diabética<sup>44</sup>.

Dentro de los cambios de expresión de proteínas relacionadas con la estructura y función del corazón en ratones prediabéticos inducidos con DAG<sup>45</sup>, se reportó la disminución de tres proteínas (una isoforma de desmina, la troponina T2 y la  $\alpha$ -actina cardíaca) relacionadas con la estructura y cuatro relacionadas con el metabolismo energético (subunidad  $\beta$  de la ATP sintasa mitocondrial, adenilato cinasa, creatina cinasa e isocitrato deshidrogenasa 3). En contraste, las proteínas involucradas en la oxidación de ácidos grasos (dos isoformas de enoil-CoA hidratasa peroxisomal) y ciclo de Krebs (tres isoformas de malato deshidrogenasa) incrementaron en los corazones prediabéticos. Estos resultados sugieren que los cambios de expresión de estas proteínas están implicados en el desarrollo del fenotipo cardíaco asociado a la DM2.

## Plasma

Un reto del campo de la proteómica es la caracterización completa del proteoma del plasma humano. El plasma es útil en el descubrimiento de biomarcadores de diversas enfermedades, por ser un fluido corporal de fácil acceso. Varios estudios han demostrado que los niveles de proteínas en plasma son el reflejo del estado fisiológico o patológico del cuerpo y se pueden usar en el diagnóstico y pronóstico de las enfermedades<sup>42</sup>. Así, en un estudio realizado en plasma de pacientes con DM2 se demostró reducción en los niveles de GSHPX extracelular y apolipoproteína E (APOE) con el desarrollo de microalbuminuria y falla



renal crónica, lo que sugiere que éstos sirven como biomarcadores para la nefropatía diabética<sup>46</sup>.

Adicionalmente, se ha demostrado una baja expresión de APOE en plasma de pacientes con DM2 con proteinuria, la cual promueve la progresión de nefropatía diabética. APOE es una proteína clave en el transporte de colesterol y se detecta en las superficies de lipoproteínas, tiene propiedades antioxidantes, es un regulador inflamatorio, y participa en la captación y distribución de los lípidos plasmáticos<sup>10</sup>.

Por otro lado, con ayuda de la proteómica, se encontraron altos niveles de angiotensinógeno en plasma de pacientes con obesidad, obesidad y diabetes y obesidad e hipertensión, mientras que la apolipoproteína C1 se encontró sobreexpresada en todos los grupos con enfermedad<sup>47</sup>. Actualmente se intenta definir el proteoma del plasma humano y de diferentes modelos animales, lo cual se refleja en el hecho de que algunos estudios se han enfocado a la identificación y análisis de moléculas clínicamente importantes en la sangre de pacientes con DM2. Se han encontrado algunas proteínas como la apolipoproteína A-I, la ficolina y la calpaína 7, entre otras<sup>48-50</sup>, que han sido propuestas como nuevos marcadores para el diagnóstico de la DM2 o bien como blancos terapéuticos<sup>51</sup>.

## Conclusiones

El principal reto en el tratamiento de la diabetes es la normalización de los niveles de glucosa sanguínea y la prevención de las complicaciones. La identificación de proteínas con cambios de expresión diferencial en páncreas, músculo esquelético, corazón, tejido adiposo e hígado, relacionados con la obesidad, la RI y la DM2, ha generado información importante para entender los mecanismos que conducen a la DM2 y sus complicaciones. Como se describió en esta revisión, los estudios de proteómica han evidenciado diferentes vías biológicas involucradas con la patogénesis de la DM2 en diversos órganos clave.

Se está incrementando rápidamente el desarrollo de nuevas técnicas para medir las proteínas de baja abundancia y proteínas insolubles. También se está poniendo mayor énfasis en la determinación de modificaciones postraduccionales e interacciones de proteínas, que han quedado fuera del alcance de esta revisión, pero se sabe que muchas vías biológicas son reguladas por estos procesos. Todo esto ayudará a alcanzar la cobertura total del proteoma de los diferentes tejidos involucrados con la patogénesis de la DM2, las vías involucradas en su desarrollo y sus

complicaciones, y permitirá obtener mejores enfoques terapéuticos y biomarcadores de diagnóstico, monitoreo y evaluación de fármacos.

## Agradecimientos

Este trabajo fue apoyado por PROMEP (UGTO-PTC-120) y CONCyTEG (09-16-K662-079) a VPV. Se agradece la beca de CONACyT para LJF, EFP y DMA para estudios de maestría.

## Bibliografía

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1047-53.
2. International diabetes federation. En: IDF Diabetes Atlas. 6th ed. Bruselas, Bélgica: International Diabetes Federation; 2013.
3. Latha M, Pari L. Effect of an aqueous extract of *Scoparia dulcis* on blood glucose, plasma insulin and some polyl pathway enzymes in experimental rat diabetes. *Braz J Med Biol Res*. 2004;37(4):577-86.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 1:S62-9.
5. Verrills NM. Clinical proteomics: present and future prospects. *Clin Biochem Rev*. 2006;27(2):99-116.
6. Wilkins MR, Pasquali C, Appel RD, et al. From proteins to proteomes: large scale protein identification by two-dimensional electrophoresis and amino acid analysis. *Biotechnology (N Y)*. 1996;14(1):61-5.
7. Khurana M, Traum AZ, Aivado M, et al. Urine proteomic profiling of pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(9):1257-65.
8. Willard HF, Angrist M, Ginsburg GS. Genomic medicine: genetic variation and its impact on the future of health care. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2005;360(1460):1543-50.
9. Cui JW, Wang J, He K, et al. Proteomic analysis of human acute leukemia cells: insight into their classification. *Clin Cancer Res*. 2004;10(20):6887-96.
10. Kim HJ, Cho EH, Yoo JH, et al. Proteome analysis of serum from type 2 diabetics with nephropathy. *J Proteome Res*. 2007;6(2):735-43.
11. Sánchez JC, Chiappe D, Converset V, et al. The mouse SWISS-2D PAGE database: a tool for proteomics study of diabetes and obesity. *Proteomics*. 2001;1(1):136-63.
12. Hu L, Evers S, Lu ZH, Shen Y, Chen J. Two-dimensional protein database of human pancreas. *Electrophoresis*. 2004;25(3):512-8.
13. Ahmed M, Forsberg J, Bergsten P. Protein profiling of human pancreatic islets by two-dimensional gel electrophoresis and mass spectrometry. *J Proteome Res*. 2005;4(3):931-40.
14. Metz TO, Jacobs JM, Gritsenko MA, et al. Characterization of the human pancreatic islet proteome by two-dimensional LC/MS/MS. *J Proteome Res*. 2006;5(12):3345-54.
15. Fountoulakis M, Juranville JF, Berndt P, Langen H, Suter L. Two-dimensional database of mouse liver proteins. An update. *Electrophoresis*. 2001;22(9):1747-63.
16. Fountoulakis M, Suter L. Proteomic analysis of the rat liver. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2002;782(1-2):197-218.
17. Hoogland C, Sánchez JC, Tonella L, et al. The 1999 SWISS-2DPAGE database update. *Nucleic Acids Res*. 2000;28(1):286-8.
18. Orsäter H, Bergsten P. Protein profiling of pancreatic islets. *Expert Rev Proteomics*. 2006;3(6):665-75.
19. Sánchez JC, Converset V, Nolan A, et al. Effect of rosiglitazone on the differential expression of diabetes-associated proteins in pancreatic islets of C57Bl/6 lep/lep mice. *Mol Cell Proteomics*. 2002;1(7):509-16.
20. Qiu L, List EO, Kopchick JJ. Differentially expressed proteins in the pancreas of diet-induced diabetic mice. *Mol Cell Proteomics*. 2005;4(9):1311-8.
21. Ahmed M, Muhammed SJ, Kessler B, Salehi A. Mitochondrial proteome analysis reveals altered expression of voltage dependent anion channels in pancreatic  $\beta$ -cells exposed to high glucose. *Islets*. 2010;2(5):283-92.
22. Petyuk VA, Qian WJ, Hinault C, et al. Characterization of the mouse pancreatic islet proteome and comparative analysis with other mouse tissues. *J Proteome Res*. 2008;7(8):3114-26.
23. Højlund K, Wrzesinski K, Larsen PM, et al. Proteome analysis reveals phosphorylation of ATP synthase beta-subunit in human skeletal muscle and proteins with potential roles in type 2 diabetes. *J Biol Chem*. 2003;278(12):10436-42.

24. Hittel DS, Hathout Y, Hoffman EP, Houmard JA. Proteome analysis of skeletal muscle from obese and morbidly obese women. *Diabetes*. 2005;54(5):1283-8.
25. Simoneau JA, Kelley DE. Altered glycolytic and oxidative capacities of skeletal muscle contribute to insulin resistance in NIDDM. *J Appl Physiol*. 1997;83(1):166-71.
26. Andersen H, Nielsen S, Mogensen CE, Jakobsen J. Muscle strength in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004;53(6):1543-8.
27. Mullen E, Ohlendeck K. Proteomic profiling of non-obese type 2 diabetic skeletal muscle. *Int J Mol Med*. 2010;25(3):445-58.
28. Mullen E, O'Reilly E, Ohlendeck K. Skeletal muscle tissue from the Goto-Kakizaki rat model of type-2 diabetes exhibits increased levels of the small heat shock protein Hsp27. *Mol Med Rep*. 2011;4(2):229-36.
29. Vaultont S, Vasseur-Cognet M, Kahn A. Glucose regulation of gene transcription. *J Biol Chem*. 2000;275(41):31555-8.
30. Lauro D, Kido Y, Castle AL, et al. Impaired glucose tolerance in mice with a targeted impairment of insulin action in muscle and adipose tissue. *Nat Genet*. 1998;20(3):294-8.
31. Edvardsson U, von Lowenhilf HB, Panfilov O, Nystrom AC, Nilsson F, Dahllof B. Hepatic protein expression of lean mice and obese diabetic mice treated with peroxisome proliferator-activated receptor activators. *Proteomics*. 2003;3(4):468-78.
32. Nandi A, Kitamura Y, Kahn CR, Accili D. Mouse models of insulin resistance. *Physiol Rev*. 2004;84(2):623-47.
33. Morand JP, Macri J, Adeli K. Proteomic profiling of hepatic endoplasmic reticulum-associated proteins in an animal model of insulin resistance and metabolic dyslipidemia. *J Biol Chem*. 2005;280(18):17626-33.
34. Tozzo E, Ponticciello R, Swartz J, et al. The dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/gamma activator muraglitazar prevents the natural progression of diabetes in db/db mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;321(1):107-15.
35. Kim GH, Park EC, Yun SH, et al. Proteomic and bioinformatic analysis of membrane proteome in type 2 diabetic mouse liver. *Proteomics*. 2013;13(7):1164-79.
36. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology*. 2010;51(2):679-89.
37. Valle A, Catalán V, Rodríguez A, et al. Identification of liver proteins altered by type 2 diabetes mellitus in obese subjects. *Liver Int*. 2012;32(6):951-61.
38. Rector RS, Thyfault JP, Uptergrove GM, et al. Mitochondrial dysfunction precedes insulin resistance and hepatic steatosis and contributes to the natural history of non-alcoholic fatty liver disease in an obese rodent model. *J Hepatol*. 2010;52(5):727-36.
39. Sun HD, Ru YW, Zhang DJ, et al. Proteomic analysis of glutathione S-transferase isoforms in mouse liver mitochondria. *World J Gastroenterol*. 2012;18(26):3435-42.
40. Guo Y, Darshi M, Ma Y, et al. Quantitative proteomic and functional analysis of liver mitochondria from high fat diet (HFD) diabetic mice. *Mol Cell Proteomics*. 2013;12(12):3744-58.
41. Schmid GM, Converset V, Walter N, et al. Effect of high-fat diet on the expression of proteins in muscle, adipose tissues, and liver of C57BL/6 mice. *Proteomics*. 2004;4(8):2270-82.
42. Boden G, Duan X, Hornko C, et al. Increase in endoplasmic reticulum stress-related proteins and genes in adipose tissue of obese, insulin-resistant individuals. *Diabetes*. 2008;57(9):2438-44.
43. Essop MF, Chan WA, Hattingh S. Proteomic analysis of mitochondrial proteins in a mouse model of type 2 diabetes. *Cardiovasc J Afr*. 2011;22(4):175-8.
44. Cai Q, Li B, Yu F, et al. Investigation of the Protective Effects of Phlorizin on Diabetic Cardiomyopathy in db/db Mice by Quantitative Proteomics. *J Diabetes Res*. 2013;2013:263845.
45. Cruz-Topete D, List EO, Okada S, Kelder B, Kopchick JJ. Proteomic changes in the heart of diet-induced pre-diabetic mice. *J Proteomics*. 2011;74(5):716-27.
46. Kim HJ, Yoo HS, Kim CW. Proteomics in diabetic nephropathy. *Proteomics Clin Appl*. 2008;2(3):301-11.
47. Dayarathna MK, Hancock WS, Hincapie M. A two step fractionation approach for plasma proteomics using immunodepletion of abundant proteins and multi-lectin affinity chromatography: Application to the analysis of obesity, diabetes, and hypertension diseases. *J Sep Sci*. 2008;31(6-7):1156-66.
48. Karthik D, Ilavenil S, Kaleeswaran B, Sunil S, Ravikumar S. Proteomic analysis of plasma proteins in diabetic rats by 2D electrophoresis and MALDI-TOF-MS. *Appl Biochem Biotechnol*. 2012;166(6):1507-19.
49. Peir-Haur Hung, Ying-Chieh Lu, Yi-Wen Chen, et al. Proteomic identification of plasma biomarkers in type 2 diabetic nephropathy. *Journal of Integrated OMICS*. 2011;1:151-6.
50. Zhang R, Barker L, Pinchev D, et al. Mining biomarkers in human sera using proteomic tools. *Proteomics*. 2004;4(1):244-56.
51. Liu X, Feng Q, Chen Y, et al. Proteomics-based identification of differentially-expressed proteins including galectin-1 in the blood plasma of type 2 diabetic patients. *J Proteome Res*. 2009;8(3):1255-62.