

Neogénesis y regeneración de las células β pancreáticas

Roberto de Haro-Hernández,* José D. Méndez*

Recepción versión modificada: 18 de junio del 2001 aceptación: 5 de diciembre del 2001

Resumen

Objetivo: Revisar la literatura biomédica acerca de la neogénesis y regeneración de las células β pancreáticas con énfasis en la regulación de estos procesos.

Diseño: Se localizaron los artículos más relevantes sobre el tema mediante una búsqueda en la base de datos MEDLINE que comprendió de 1990 a 2000.

Resultados: Los datos reportados en la literatura demuestran que la diferenciación de los islotes de Langerhans a partir de conductos pancreáticos pequeños durante la formación del páncreas, en condiciones normales no continúa. Sin embargo, se ha determinado que en ciertos modelos experimentales in vivo la formación de nuevas células β puede ocurrir por neogénesis, para esto es muy importante la expresión del gen Pax 4. El proceso de regeneración de células β es inducido por varias sustancias, entre ellas glucosa, varias hormonas y ciertos factores de crecimiento.

Conclusiones: Los mejores resultados observados con las sustancias que estimulan el proceso de regeneración de las células β se han obtenido empleando concentraciones que rebasan los niveles fisiológicos, por lo que su posible importancia terapéutica no es muy clara. Sin embargo, existen posibilidades reales de que la proteína Reg pudiera, en el futuro, tener aplicación clínica.

Palabras clave: Páncreas, islotes de Langerhans, célula β , neogénesis, regeneración, Pax 4, proteína Reg, glucosa, poliaminas.

Summary

Objective: To review the literature on β -cell neogenesis and regeneration, with special interest in substances that regulate such processes.

Design: Representative papers were selected through a computer MEDLINE search from 1990 to 2000.

Results: Several studies showed that once islets of Langerhans developed from small pancreatic ducts, this process did not continue in normal adult individuals. However, it has been published that new β -cell formation can occur in vivo in certain experimental models through neogenesis, in which gene pax 4 is extremely important. On the other hand, substances that stimulate the regenerative process of β -cells include glucose, several hormones and certain growth factors.

Conclusions: Substances that stimulate the regenerative process commonly express this effect in elevated, non-physiologic concentrations; thus, their possible therapeutic importance is not yet clear. Nevertheless, the Reg protein, present in regenerative pancreas and implied in neogenesis process, has actual possibilities of becoming therapeutically important.

Key words: Pancreas, islets of Langerhans, β -cell, neogenesis, regeneration, pax 4, Reg protein, glucose, polyamines.

*Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Metabólicas.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Roberto de Haro Hernández, 4° piso, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Introducción

El páncreas es una glándula que presenta función tanto exocrina como endocrina. La secreción exocrina consta de enzimas que son secretadas por los ácinos pancreáticos y vertidas al duodeno. Éstas cumplen la función de facilitar la digestión de los alimentos. La secreción endocrina, por otra parte, la constituyen varias hormonas que participan en la regulación del metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas. Dichas hormonas son producidas y secretadas por las células de los islotes de Langerhans, pequeños grupos celulares dispersos entre los ácinos pancreáticos, cada uno formado por un grupo de células β , rodeado de otros tipos celulares endocrinos.¹ Las células α secretan glucagón, las células β secretan insulina, las células γ secretan somatostatina y las células δ secretan el polipéptido pancreático. Los islotes de Langerhans presentan además otros tipos celulares no endocrinos, como fibroblastos y macrófagos. El volumen de los islotes comprende del 1 a 2% del tejido pancreático, mientras que las células β constituyen de un 60 a 70% de la población celular de los islotes de Langerhans.

La insulina es sintetizada exclusivamente por las células β pancreáticas y cumple la función de regular de manera muy precisa los niveles de glucosa sanguínea, actuando principalmente sobre hepatocitos, adipocitos y células del músculo estriado, para favorecer la captación de glucosa.² Además, posee actividad anabólica, favoreciendo la síntesis de glucógeno, lípidos y proteínas.² Cuando por alguna razón disminuye o cesa su producción y liberación al sistema circulatorio o bien no cumple la función esperada, el individuo presenta síntomas característicos de diabetes,²⁻⁴ como son: altas concentraciones de glucosa en el plasma sanguíneo, polidipsia y polifagia. El funcionamiento de las células β pancreáticas suele afectarse en el humano. Existen más de 100 millones de personas diabéticas en el mundo.

En condiciones normales las células β tienen un índice de regeneración de solamente 3% por día en el individuo adulto y disminuye con la edad.^{5,6} Aunque esta es una cifra muy baja, resulta suficiente para sostener una población celular que produzca y secrete insulina en cantidad apropiada para satisfacer su demanda en individuos sanos. Sin embargo, en pacientes con diabetes tipo 1, la insulina liberada es insuficiente y esto se debe, principalmente, a que al momento de su diagnóstico, entre 80 y 90% de las células β han sido destruidas.⁷ Además, el o los factores que desencadenan dicha disminución continúan dañando a las células restantes, hasta su desaparición.^{4,7} La administración parenteral de insulina ha sido la terapia empleada por más de siete décadas para el tratamiento de la diabetes tipo 1 y para los pacientes con diabetes tipo 2, cuando en estos

últimos las sulfonilureas ya no son efectivas para estimular la liberación de insulina. Sin embargo, debido a que la ciencia médica no ha podido imitar la forma tan precisa en que el páncreas secreta dicha hormona, comúnmente se presentan alteraciones a largo plazo que dañan a otros órganos, lo que ha propiciado la búsqueda de nuevas opciones de tratamiento. Resulta evidente que si se encontrara la forma de estimular la proliferación de las células productoras de insulina, de manera que se lograra la regeneración de la masa celular inicial a partir de la población disminuida, o al menos hacer posible la recuperación parcial de la función pancreática en el paciente con diabetes, su tratamiento sería más prometedor, puesto que se evitarían las complicaciones a largo plazo que la administración de insulina exógena no es capaz de prevenir.^{8,9}

Modelos experimentales para estudiar la regeneración pancreática

Aun cuando el índice de regeneración de las células productoras de insulina es muy bajo, este ha podido ser aumentado considerablemente utilizando modelos experimentales. La disminución en el número de células β es una estrategia que ha permitido comprender algunos factores que intervienen en su regeneración. Entre los procedimientos más comunes para disminuir el número de células β están: a) pancreatectomía subtotal,¹⁰ en la que se retira 90% del páncreas y se genera un estado diabético en los animales intervenidos; b) pancreatectomía parcial,¹¹ en la cual se extirpa entre 50 y 60% del tejido pancreático, tiene la ventaja sobre la anterior de que no se presenta un estado diabético, por lo que no hay hiperglucemia, lo que permite estudiar el proceso de regeneración en condiciones más semejantes a lo normal; c) administración de sustancias que destruyen selectivamente las células pancreáticas, como la aloxana¹² y la estreptozotocina;¹¹ y d) destrucción inmune en animales transgénicos cuyas células β producen el interferón gamma.¹³ En estos casos, ocurre formación de nuevas células β productoras de insulina.

Por otra parte, el cultivo de islotes en condiciones apropiadas, ofrece la ventaja de que la interacción con otros tipos celulares es reducida. En este modelo de investigación se ha preferido el uso de islotes fetales, en los cuales hasta 95% de las células presentes son células β y la división celular que se observa es mayor que en islotes aislados de animales adultos.¹⁴ En algunos trabajos¹⁵ se han utilizado también islotes de humano. Asimismo, las líneas celulares¹⁶ han arrojado resultados importantes no solamente en el estudio de la regeneración, sino también en múltiples aspectos de la regulación del metabolismo de las células β .

Proliferación celular en la regeneración

Existen varias formas de evaluar la proliferación celular, éstas van desde el registro de la diferencia en peso del órgano o tejido, hasta el uso de anticuerpos. El registro del peso del órgano como índice de proliferación celular puede conducir a errores, puesto que la ganancia en peso puede deberse a la entrada de líquido o a la infiltración de otras células, como ocurre en la inflamación.¹⁷ Por razones similares, la medición de la cantidad de DNA, como factor representativo de proliferación celular puede no ser tan exacto como se desea, de manera que resulta más conveniente evaluar el índice mitótico. El índice mitótico se determina contando las células en división, el número resultante se divide entre 1,000 y se multiplica por 100. Es común evaluar la proliferación celular mediante la administración de colchicina, en cuyo caso se cuentan las figuras mitóticas detenidas en la metafase del ciclo celular. También se ha utilizado la administración de timidina tritiada (³H-timidina), que se evalúa mediante autorradiografía. Actualmente se prefiere el uso de 5-bromo-2-desoxiuridina (BrdU).^{12,17,18} Esta sustancia, al igual que la ³H-timidina, se incorpora al material genético en la fase S del ciclo celular, y a diferencia de la ³H-timidina, puede hacerse evidente mediante el empleo de un anticuerpo contra la sustancia, la técnica es más rápida y no expone al investigador a radiación.^{17,18}

Neogénesis

Durante la formación del páncreas en el desarrollo embrionario, los islotes de Langerhans se desarrollan a partir del epitelio de conductos pequeños,¹⁹ y *de novo* a partir del mesénquima pancreático.²⁰ Parece ser que en los mamíferos después de las primeras semanas posteriores al nacimiento ya no existe formación de nuevos islotes; sin embargo, en estudios llevados a cabo *in vivo* en animales adultos, se ha demostrado, mediante microscopía de luz y electrónica, que la recuperación de la función pancreática se debe, no solamente a la división de las células β residuales o preexistentes, sino también a la formación de islotes nuevos (neogénesis)^{8,13,19} a partir de conductos pancreáticos a través del proceso de transdiferenciación. Durante este evento las células del epitelio ductal se dividen y se diferencian a células endocrinas de los islotes. Para inducir neogénesis en el hámster, Rosenberg y Vinik²¹ (1982), envolvieron la cabeza del páncreas con cinta de celofán, con esto hay obstrucción parcial de los conductos y formación de nuevos islotes a partir de ellos. Otro ejemplo es el modelo desarrollado en el ratón por Nora Sarvetnick y su grupo en 1988, en este caso, ratones transgénicos expresan el interferón gamma (INF γ) en las células β , lo

cual desencadena una serie de procesos que incluyen la infiltración de linfocitos en los islotes, la destrucción de las células productoras de insulina y la formación de islotes nuevos a partir de los conductos pancreáticos.^{13,19,22} Cabe mencionar que en pacientes con diabetes tipo 1 ó 2 no se han encontrado indicios de neogénesis.

Sustancias involucradas en la neogénesis

En la formación de islotes de Langerhans durante el desarrollo embrionario participan varios genes. De ellos, los más estudiados han sido el Pax 4, Pax 6, Pdx 1, islote 1 (isl-1) y el factor nuclear de hepatocitos-3 β .²³ Se ha demostrado que el Pax 4 es indispensable para que las células β y δ se diferencien a partir de células precursoras, y que cuando se inactiva dicho gen, las células β y δ no se observan en los islotes y hay un aumento en el número de células α .²⁴ Asimismo, en la neogénesis de islotes en el ratón transgénico que expresa INF γ , se ha demostrado, mediante técnicas inmunohistoquímicas, que los productos de la expresión de dichos genes están presentes en las células que darán origen a las células endocrinas de los nuevos islotes.²⁵ Por otra parte, trabajando con el modelo de obstrucción parcial de conductos pancreáticos, Rosenberg y su grupo¹⁹ han aislado una sustancia (s) de origen proteínico de los conductos en diferenciación, a la que han llamado ilotropina, cuya administración a hámsters con diabetes experimental ha revertido el estado diabético hasta en un 60% de los animales, comparado con 10% del grupo control.

Mitógenos de las células β

Es importante mencionar que células de diferentes tejidos pueden depender de sustancias específicas que estimulen el proceso de división celular, por lo que una sustancia que es mitógena en un tejido, puede no tener el mismo efecto en células de otro tejido. Por ejemplo, el factor de crecimiento neural estimula la división celular del tejido nervioso, el epitelio uterino responde a los efectos mitogénicos de los estrógenos, y los mitógenos clásicos de los fibroblastos son el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor α transformante de crecimiento (TGF- α) o el factor de crecimiento derivado de plaquetas. En islotes cultivados *in vitro* y en estudios *in vivo* llevados a cabo en animales, se ha encontrado que varias sustancias exógenas actúan en las células β estimulando su división; asimismo, se han observado incrementos en los niveles de algunas sustancias endógenas que también son esenciales para su división.^{9,14,26,27} Estas sustancias son la glucosa, proteínas, poliaminas y proteína Reg entre otras. Éstas se analizan a continuación.

Glucosa

La glucosa, además de estimular la síntesis y secreción de insulina, también promueve la división de las células β .^{14,26,28} La infusión de glucosa durante 96 horas en ratas, da como resultado un aumento selectivo de 50% en el número de células β .²⁹ En estudios *in vitro* la glucosa ha mostrado un efecto menor pero significativo. Para que dicho carbohidrato ejerza su efecto mitogénico en las células productoras de insulina, debe ser metabolizado, puesto que se ha demostrado que la L-glucosa, D-fructosa y 3-o-metilglucosa no son efectivas, y la administración de manoheptulosa, un inhibidor de la fosforilación de la glucosa, detiene la división celular.³⁰ Por otra parte, se sabe que las células β responden a la señal mitogénica de la glucosa aumentando el número de las que entran en proceso de división y no por acelerar la duración de su ciclo celular, el cual está estimado en 14.9 horas, subdividido en una fase G1 de 2.5 horas, una fase S de 6.4 horas una fase G2 de 5.5 horas y una fase de mitosis de 0.5 horas.^{5,31}

Es importante mencionar que las concentraciones de glucosa utilizadas en cultivos de islotes de Langerhans y las concentraciones medidas en los animales de tales experimentos, comúnmente son mayores a 15 mM (270 mg/dL) y pueden llegar hasta 33.3 mM (600 mg/dL), siendo que la concentración normal es de 5.5 mM (100 mg/dL), y que existen estudios donde se ha demostrado que la hiperglucemia altera a las células β , lo cual se evidencia por la disminución de la insulina secretada y por el aumento en la secreción de proinsulina. Por ejemplo, el cultivar islotes de humano no diabético con altas concentraciones de glucosa (20 mM) durante 10 a 13 días aumenta la cantidad de proinsulina liberada en respuesta a glucosa o a arginina cuando se compara con el grupo control, en el que los islotes son cultivados con glucosa 6 mM.³² Además, en pacientes con diabetes tipo 2, en quienes predomina un estado de hiperglucemia, no se ha reportado un aumento, sino una disminución en la masa de células productoras de insulina.³³

Sulfonilureas

Utilizada en el control de pacientes con diabetes tipo 2, la tolbutamida, una sulfonilurea, estimula la división de las células productoras de insulina. Esta sustancia solamente ejerce su efecto mitogénico en presencia de altas concentraciones de glucosa. Si se cultivan las células β con bajas concentraciones de glucosa antes de su exposición a la tolbutamida, se bloquea su efecto mitogénico.³⁴ Por su parte, la glibenclamida presenta un efecto mitogénico en células β únicamente cuando se administra a animales jóvenes y sólo durante los primeros días de tratamiento.³⁵

Leptina

En situaciones fisiopatológicas como la obesidad y en situaciones fisiológicas como el embarazo, las células β deben aumentar su capacidad de producir insulina, puesto que la demanda de esta hormona aumenta proporcionalmente con la ganancia en el peso corporal. En dichas situaciones se ha observado un aumento en el tamaño (hipertrofia) y número (hiperplasia) de células β . Las personas obesas comúnmente presentan resistencia a la insulina, lo cual es *per se* un estímulo para que dichas células aumenten en tamaño y se dividan. Recientemente se encontró que la leptina, hormona secretada principalmente por los adipocitos a fin de suprimir la ingesta de alimentos vía una acción a nivel del hipotálamo,³⁶ estimula la división de la línea celular RINm5F, derivada de células β .³⁷ Sin embargo, la concentración utilizada en dicho estudio fue de 100 a 200 nM, una dosis supra-fisiológica, si consideramos que en pacientes obesos la concentración plasmática de leptina es de 1 a 5 nM. Más significativos han sido los resultados obtenidos por Tanabe y col.¹⁶, quienes reportaron que en células de insulinoma de ratón (MIN6), la leptina, en concentraciones de 1 a 5 nM, activa el sistema de proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) y ocasiona un aumento en el número de células en división, mientras que el bloqueo de la unión de la leptina a su receptor (ob-R) mediante el inhibidor PD 98059 detiene casi por completo tanto la activación de la MAPK como la proliferación celular. Si esto ocurriera también en células β normales, considerando que presentan receptores a dicha hormona, explicaría mejor la división de las células productoras de insulina en casos de ganancia de peso por obesidad. Sin embargo, en individuos obesos, la alta concentración de ácidos grasos circulantes, si bien es cierto que es un estímulo para la secreción de insulina, puede también alterar a las células β , y junto con la resistencia a la insulina, alterar la secreción de insulina y ocasionar un estado diabético.³⁸ De hecho, la mayoría (80 a 90%) de los pacientes que desarrollan diabetes tipo 2 son obesos.³⁹

Hormona del crecimiento

La hormona del crecimiento (GH), además de favorecer el crecimiento y el metabolismo de las células corporales, mediante acciones anabólicas, lipolíticas y antinatriuréticas,⁴⁰ actúa sobre las células β para estimular su división.^{9,27} En estudios *in vitro* se ha demostrado que las células β de islotes de Langerhans obtenidos de ratas fetales, neonatas y adultas responden positivamente al estímulo mitogénico de la GH.⁹ Esto no ocurre con otras sustancias. Por ejemplo, en la rata, los aminoácidos

estimulan la división de las células β preferentemente en el estado fetal temprano, mientras que la glucosa tiene su efecto mitogénico preferentemente al final de la gestación y durante toda la vida extrauterina.^{5,9} En otros tejidos, la GH ejerce sus efectos a través de los factores de crecimiento semejantes a la insulina (IGF-I y IGF-II). Investigaciones llevadas a cabo con islotes cultivados *in vitro* parecen demostrar que la administración de la GH resulta en un aumento en IGF-I, y la administración de un inhibidor del IGF-I poco antes de la administración de la GH impide el aumento en el número de mitosis de las células β .⁴¹ Aun cuando estos resultados parecen concluyentes, se han publicado estudios que contradicen la metodología y que concluyen que en las células β , el IGF-1 no es mediador del efecto de la GH.⁴² Sin embargo, aunque no fuera por estimulación por la GH, la expresión génica del IGF-I estimula la proliferación de las células β ,⁴³ y la administración concomitante de glucosa más GH e IGF-1 provoca una respuesta aún mayor.⁴⁴

Prolactina y lactógeno placentario

Durante el embarazo, la prolactina (PRL) y el lactógeno placentario (LP, hormona somatomatotropina) estimulan a las glándulas mamarias. En la mujer, por ejemplo, el LP, producido por la placenta, se secreta a partir de la sexta semana del embarazo y alcanza su nivel máximo a término, mientras que la PRL, sintetizada por la adenohipófisis, es secretada desde la octava semana del embarazo, alcanza un pico a término y continúa secretándose durante el periodo de lactancia. Se ha demostrado, en islotes de rata y ratón cultivados *in vitro*, que ambas hormonas estimulan la producción y liberación de insulina, la síntesis de DNA y la división de las células β .^{11,41} Sin embargo, mientras que la incorporación de [³H] timidina se lleva a cabo en cuestión de horas, la síntesis de insulina y el aumento en DNA requiere de días en cultivo.⁴⁵ Además, en los islotes de Langerhans los receptores a PRL, LP y GH se encuentran únicamente en las células β ,⁴⁷ por lo que dichas hormonas no tienen el mismo efecto en las células α o δ .

Proteína Reg

Como se mencionó previamente, la pancreatectomía parcial o subtotal activa el proceso de regeneración a partir de la fracción restante del órgano.^{10,11} En los animales en los cuales se extirpa 90% del páncreas se inicia la regeneración, pero en aproximadamente 15 días la división de las células β se detiene y dichas células degeneran.⁴⁸ Esto puede prevenirse mediante la administración de inhibidores de la poli (ADP-ribosa)

sintetasa, como la nicotinamida y la 3-aminobenzamina, en cuyo caso la división celular continúa.^{49,50} La poli (ADP-ribosa) sintetasa es una enzima que utiliza el NAD⁺ celular para sintetizar poli (ADP-ribosa).⁴⁸ En este modelo de pancreatectomía subtotal, Okamoto y su grupo identificaron el gen que llamaron Reg (regeneración) en islotes de rata en regeneración.⁵¹ Posteriormente, el gen Reg se aisló y se transfirió a una cepa de *Saccharomyces cerevisiae*, donde se expresó eficientemente como un polipéptido de 16 kilodaltones, y su administración *in vitro* e *in vivo* dio como resultado el aumento de figuras mitóticas en las células β de los islotes pancreáticos.^{48,52,53} Estudios recientes implican a la proteína Reg en el proceso de neogénesis.⁵⁴ Otros estudios en los que se han utilizado hibridación *in situ* y técnicas inmunohistoquímicas, revelan que en ratas normales y en humanos no diabéticos, el producto de dicho gen, la proteína Reg, se sintetiza en los ácinos pancreáticos y no en los islotes.^{55,56} Al parecer, la proteína Reg cumple una función diferente, no bien conocida, en la región exocrina del páncreas. Estos estudios revelan que la proteína Reg podría eventualmente ser utilizada en el tratamiento de la diabetes tipo 1, para estimular la división de las células β restantes y así restablecer la función pancreática.

Estudios adicionales señalan la participación de la proteína Reg en la regeneración de la mucosa intestinal,⁵⁷ por lo que es posible que la participación de la proteína Reg sea también importante en la regeneración de otros tejidos aún no estudiados.

Litio

En 1921 Banting y Best lograron aislar la insulina. Antes de este acontecimiento tan importante, el litio, uno de los elementos químicos formado por los átomos más pequeños que existen naturalmente, ya era utilizado como agente antidiabético.⁵⁸ Recientemente se ha encontrado que además de sus efectos para disminuir la depresión y la manía, tiene efectos mitogénicos sobre las células β ,⁵⁹ aunque se sabe poco del mecanismo por el cual ejerce tal efecto.

Poliaminas

Las poliaminas son moléculas alifáticas, policatiónicas, derivadas de la L-arginina, que participan en procesos de división, crecimiento y diferenciación celular.⁶⁰ Prácticamente todos los organismos presentan poliaminas.⁶⁰ Estas sustancias son la putrescina [$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$], la espermidina [$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$] y la espermina [$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NHCH}_2\text{NH}_2$].^{60,61} La síntesis de

putrescina se lleva a cabo por la enzima ornitina descarboxilasa (ODC), a partir de la ornitina. La putrescina se convierte en espermidina y ésta da origen a la espermina por las sintetas correspondientes. Estas enzimas requieren de S-adenosilmetionina como donadora de un grupo propilamino, por lo cual, en la síntesis de espermidina y espermina se requiere de la acción de la S-adenosilmetionina descarboxilasa (SAMDC).⁶

A pH fisiológico las poliaminas presentan cargas positivas en sus grupos amino, lo que les confiere la capacidad de interactuar electrostáticamente. Así, la espermina interactúa con los grupos fosfato del DNA cargados negativamente y participa en su estabilización.^{6,60}

Hace ya varias décadas se demostró que la L-arginina comparte con la glucosa la propiedad de estimular la secreción de insulina.^{62,63} Posteriormente se encontró que en los islotes pancreáticos las poliaminas se localizan principalmente en los gránulos de secreción de las células β .⁶⁴ Sin embargo, se ha demostrado que la arginina estimula la secreción de insulina por una acción a nivel de membrana sin depender de su conversión a poliaminas o a óxido nítrico (NO).^{65,66}

La glucosa, hormona del crecimiento (GH), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) más factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF-1), elevan la concentración de poliaminas intracelulares.^{6,67,68} Se ha reportado que la administración de α difluorometilornitina (DFMO), un inhibidor de la ODC, más etilglicoxal bis(guanilhidrazona) (EGBG), un inhibidor de la SAM-DC a islotes cultivados *in vitro*, disminuyen la síntesis del mRNA de la insulina y la concentración total de proteínas, lo que se relaciona con una disminución en la concentración de putrescina y espermidina.⁶⁹ Sin embargo, la concentración nuclear de poliaminas no disminuye por abajo del grupo control, por lo que es posible que exista una translocación preferente hacia tal organelo.⁶⁹ Se ha demostrado también que la administración de inhibidores de la síntesis de las poliaminas no detiene la división de las células β .⁷⁰ Es posible que la enzima caseína cinasa 2 sea la transductora de la acción de las poliaminas, pues se sabe que dicha enzima depende de poliaminas, se eleva en respuesta a mitógenos y uno de sus substratos, la oncoproteína Myc, se expresa durante la división celular.^{6,70}

Actualmente estamos realizando en nuestro laboratorio estudios sobre el efecto que tienen la L-arginina y las poliaminas sobre la regeneración de las células β pancreáticas, puesto que en estudios previos hemos demostrado que estas sustancias tienden a normalizar tanto la hiperglucemia como la dislipidemia en animales a los que se les ha inducido diabetes experimentalmente.⁷¹⁻⁷³

Conclusiones

La regeneración de las células β ha llamado la atención de los investigadores porque podría representar una alternativa terapéutica en el tratamiento de la diabetes mellitus. La formación de nuevas células productoras de insulina resulta de la división de células β preexistentes o bien de diferenciación a partir de conductos pancreáticos, proceso llamado neogénesis. En la neogénesis de las células β participan los productos de genes como el Pax4, mismo que se expresa durante la formación de las células β durante la vida intrauterina.

En modelos animales experimentales la regeneración de las células β ocurre en respuesta a glucosa, hormona del crecimiento, prolactina y factores de crecimiento. Sin embargo, el aumento significativo en la división celular comúnmente requiere de concentraciones farmacológicas, por lo que su utilidad terapéutica aún no es muy clara. Los avances de la investigación en esta área son considerables y se espera que pronto pueda contarse con otros recursos terapéuticos que sin duda ofrecerán mejor calidad de vida para los pacientes diabéticos.

Referencias

1. **Lacy PE.** The pancreatic β -cell. Structure and function. *N Engl J Med* 1967;276:187-195.
2. **Reaven GM.** Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev* 1995;75:473-486.
3. **Ferrannini E.** Insulin resistance *versus* insulin deficiency in non-insulin dependent diabetes mellitus: problems and prospects. *Endocr Rev* 1998;19:477-490.
4. **Atkinson MA, Maclaren NK.** The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1996;331:1428-1436.
5. **Hellerström C, Swenne I.** Functional maturation and proliferation of fetal pancreatic β -cells. *Diabetes* 1991;40 (Suppl 2):89-93.
6. **Sjöholm A.** Role of polyamines in the regulation of proliferation and hormone production by insulin-secreting cells. *Am J Physiol* 1993;264:C501-C518.
7. **Bach J-F.** Insulin-dependent diabetes mellitus as an autoimmune disease. *Endocr Rev* 1994;15:516-542.
8. **Logothetopoulos J.** Islet regeneration and neogenesis. In: Freinkel N, editor. *Handbook of physiology: Endocrinology*. Vol. 1, Baltimore MD, USA: Weverly Press; 1972. p. 67-76.
9. **Sjöholm Á.** Diabetes mellitus and impaired pancreatic β -cell proliferation. *J Int Med* 1996;239:211-220.
10. **Tanigawa K, Nakamura S, Kawaguchi M, Xu G, Kin S, Tamura K.** Effect of aging on β -cell function and replication in rat pancreas after 90% pancreatectomy. *Pancreas* 1997;15:53-59.
11. **Hardikar AA, Karandikar MS, Bhonde RR.** Effect of partial pancreatectomy on diabetic status in BALB/c mice. *J Endocrinol* 1999;162:189-195.
12. **Davidson PM, Campbell LL, Oxbrow L, Hutson JM, Harrison LC.** Pancreatic β -cell proliferation in rabbits de-

- monstrated by bromodeoxyuridine labeling. *Pancreas* 1989;4:594-600.
13. **Gu D, Sarvetnik N.** Epithelial cell proliferation and islet neogenesis in INF- γ transgenic mice. *Development* 1993; 118:33-46.
 14. **Sjüholm A.** Glucose stimulates islet β -cell mitogenesis through GTP-binding proteins and protein kinase C-dependent mechanisms. *Diabetes* 1997;46:1141-1147.
 15. **Otonkoski T, Mally MI, Hayek A.** Opposite effects of β -cell differentiation and growth on Reg expression in human fetal pancreatic cells. *Diabetes* 1994;43:1164-1166.
 16. **Tanabe K, Okuya S, Tanizawa Y, Matsutani A, Yoshimoto O.** Leptin induces proliferation of pancreatic β -cell line MIN6 through activation of mitogen-activated protein kinase. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;241:765-678.
 17. **Defazio A, Leary JA, Hedley DW, Tattersali MHN.** Immunohistochemical detection of proliferating cells *in vivo*. *J Histochem Cytochem* 1987;35:571-577.
 18. **Iatropoulos MG, Williams GM.** Proliferation markers. *Exp Toxicol Pathol* 1996;48:175-181.
 19. **Rosenberg L.** Induction of islet cell neogenesis in the adult pancreas: the partial duct obstruction model. *Microsc Res Tech* 1998;43:337-346.
 20. **Debas HT.** Molecular insights into the development of the pancreas. *Am J Surg* 1997;174:227-231.
 21. **Rosenberg L, Vinik AI.** Trophic stimulation of the ductular-islet cell axis: a new approach to the treatment of diabetes. *Adv Exp Med Biol* 1992;321:95-104.
 22. **Sarvetnik N, Liggitt D, Pitts SL, Hansen SE, Stewart TA.** Insulin-dependent diabetes mellitus induced in transgenic mice by ectopic expression of class II MHC and interferon- γ . *Cell* 1998;92:773-782.
 23. **Sander M, German MS.** The β -cell transcription factors and development of the pancreas. *J Mol Med* 1997;75:327-340.
 24. **Sosa-Pineda B, Chowdhury K, Torres M, Oliver G, Gruss P.** The Pax4 gene is essential for differentiation of insulin-producing P-cells in the mammalian pancreas. *Nature* 1997;386:399-402.
 25. **Kritzik MR, Krahl T, Good A, Krakowsky M, St.-Onge L, Gruss P, Wright C, Sarvetnik N.** Transcription factor expression during pancreatic islet regeneration. *Mol Cell Endocrinol* 2000;164:99-107.
 26. **Bonner-Weir S.** Regulation of pancreatic β -cell mass *in vivo*. *Recent Prog Horm Res* 1994;49:91-104.
 27. **Bonner-Weir S, Smith FE.** Islet cell growth and the growth factors involved. *Trends Endocrinol Metabol* 1994;5:60-64.
 28. **Kasai M, Ikeuchi M.** Regulation of pancreatic B-cell replication by glucose and some other substances. *Biomed Res* 1982;3:688-692.
 29. **Bonner-Weir S, Deery D, Leahy JL, Weir GC.** Compensatory growth of pancreatic β -cells in adult rats after short-term glucose infusion. *Diabetes* 1989;38:49-53.
 30. **King DL, Kitchen KC, Chick WL.** Pancreatic β -cell replication: relation to insulin secretion. *Endocrinology* 1978;103:321-327.
 31. **Sweene I.** The role of glucose in the *in vitro* regulation of cell cycle kinetics and proliferation in fetal β -cells. *Diabetes* 1982;31:754-760.
 32. **Hostens K, Ling Z, Van Schravendijk C, Pipeleers D.** Prolonged exposure of human cells to high glucose increases their release of proinsulin during acute stimulation with glucose or arginine. *J Clin Endocrinol Metabol* 1999;84:1386-1390.
 33. **Klüppel G, Lühr M, Hablich K, Oberholzer M, Heitz PU.** Islet pathology and pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes mellitus revisited. *Surv Synth Pathol Res* 1985;4:110-125.
 34. **Popiela H, Moore W.** Tolbutamide stimulates proliferation of pancreatic β -cells in culture. *Pancreas* 1991;6:664-668.
 35. **Guiot Y, Henquin J-C, Rahier J.** Effects of glibenclamide on pancreatic β -cell proliferation *in vivo*. *Eur J Pharmacol* 1994;261:157-161.
 36. **Elmqvist JK, Elias CF, Saper CB.** From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight. *Neuron* 1999;22:221-232.
 37. **Islam MS, Morton NM, Hansson A, Emilsson V.** Rat insulinoma derived pancreatic beta-cells express a functional leptin receptor that mediates a proliferative response. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;238:851-855.
 38. **Ferrannini E.** Insulin resistance *versus* insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes mellitus: problems and prospects. *Endocr Rev* 1998;19:477-490.
 39. **Yates JA, DeFronzo RA.** Metabolic disorders. In: Stein JH, editors. *Internal Medicine: diagnosis and therapy*. USA: Appleton & Lange; 1993. p. 497-535.
 40. **Bengtsson BA.** The consequences of growth hormone deficiency in adults. *Acta Endocrinol* 1993;128(Suppl 2):2-5.
 41. **Sweene I, Hill DJ, Strain AJ, Milner RDG.** Growth hormone regulation of somatomedin C/insulin-like growth factor 1 production and DNA replication in fetal rat islets in tissue culture. *Diabetes* 1987;36:288-294.
 42. **Billestrup N, Nielsen JH.** The stimulatory effect of growth hormone, prolactin and placental lactogen on β -cell proliferation is not mediated by insulin-like growth factor. *Endocrinology* 1991;129:883-888.
 43. **Smith FE, Rosen KM, Villa-Komaroff L, Weir GC, Bonner-Weir S.** Enhanced insulin-like growth factor 1 gene expression in the regenerating rat pancreas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:6152-6156.
 44. **Cousin SP, Hügl SR, Myers MG, White MF, Reifler-Miller A, Rhodes CJ.** Stimulation of pancreatic β -cell proliferation by growth hormone in glucose-dependent: signal transduction via Janus kinase 2 (JAK2)/signal transduction and activator of transcription 5 (STAT5) with no crosstalk to insulin receptor substrate-mediated mitogenic signaling. *Biochem J* 1999;344:649-658.
 45. **Nielsen JH.** Effects of growth hormone, prolactin, and placental lactogen on insulin content and release, and deoxyribonucleic acid synthesis in cultured pancreatic islets. *Endocrinology* 1982;110:600-606.
 46. **Brelje CT, Scharp DW, Lacy PE, Ogren L, Talamantes F, Robertson M, Friesen HG, Sorenson RL.** Effect of homologous placental lactogens, prolactins, and growth hormones on islet β -cell division and insulin secretion in rat, mouse, and human islets: implication for placental lactogen regulation of islet function during pregnancy. *Endocrinology* 1993; 132:879-887.
 47. **Moldrup A, Billestrup N, Nielsen JH.** Rat insulinoma cells express both a 115-kDa growth hormone receptor and a 95-kDa prolactin receptor structurally related to the hepatic receptors. *J Biol Chem* 1990;265:8686-8690.
 48. **Okamoto H.** New aspects to the functioning and regeneration of pancreatic β -cells. *Adv Exp Med Biol* 1997;426:301-311.
 49. **Yonemura Y, Takashima T, Matsuda Y, Miwa K, Sugiyama K, Miyazaki I, Yamamoto H, Okamoto H.** Amelioration of diabetes in partially depancreatized rats by poly (ADPri-

- bose) synthetase inhibitors- evidence of islet β -cell regeneration. *Diabetes* 1984;33:401-404.
50. **Yonemura Y, Takashima T, Matsuda Y, Miwa K, Sugiyama K, Miyazaki I, Yamamoto H, Okamoto H.** Induction of islet β -cell regeneration in partially pancreatectomized rats by poly (ADP-ribose) synthetase inhibitors. *Int J Pancreatol* 1988;3:73-82.
 51. **Terazono K, Yamamoto H, Takasawa S, Shiga K, Yonemura Y, Tochino Y, Okamoto H.** A novel gene activated in regenerating islets. *J Biol Chem* 1988;263:2111-2114.
 52. **Unno M, Itoh T, Watanabe T, Miyashita H, Moriizumi S, Teraoka H, Yonekura H, Okamoto H.** Islet cell regeneration and Reg genes. *Adv Exp Med Biol* 1992;321:95-112.
 53. **Okamoto H.** The Reg gene family and Reg proteins: with special attention to the regeneration of pancreatic beta-cells. *J Hepato-Biliary-Pancreatic Surg* 1999;6:254-262.
 54. **Anastasi E, Ponte E, Gradini R, Bulotta A, Sale P, Tiberti C, Okamoto H, Dotta F, Di Mario U.** Expression of Reg and cytokeratin 20 during ductal cell differentiation and proliferation in a mouse model of autoimmune diabetes. *Eur J Endocrinol* 1999;141:644-652.
 55. **Watanabe T, Yonekura H, Terazono K, Yamamoto H, Okamoto H.** Complete nucleotide sequence of human reg gene and its expression in normal and tumoral tissue. *J Biol Chem* 1990;265:3589-3592.
 56. **Miyaura C, Chen L, Appel M, Alam T, Inman L, Hughes SD, Milburn JL, Unger RH, Newgard CB.** Expression of reg/PSP, a pancreatic exocrine gene: relationship to changes in islet β -cell mass. *Mol Endocrinol* 1991;5:226-234.
 57. **Fukui H, Kinoshita Y, Maekawa T, Okada A, Waki S, Hassan S, Okamoto H, Chiba T.** Regeneration gene protein may mediate gastric mucosal proliferation induced by hypergastrinemia in rats. *Gastroenterology* 1998;115:1483-1493.
 58. **Salata R, Klein I.** Effects of lithium on the endocrine system: a review. *J Lab Clin Med* 1987-110:130-142.
 59. **Sjöholm A, Welsh N, Rellerström C.** Lithium increases DNA replication, polyamine content, and insulin secretion by rat pancreatic β -cells. *Am J Physiol* 1992;262:C391-C395.
 60. **Pegg AE.** Recent advances in the biochemistry of polyamines in eukaryotes. *Biochem J* 1986;234: 249-262.
 61. **Marton LJ, Pegg AE.** Polyamines as targets for therapeutic intervention. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995;35:55-91.
 62. **Floyd JC, Fajans SS, Conn JW, Knopf RF, Rull J.** Stimulation of insulin secretion by aminoacids. *J Clin Invest* 1966;45:1487-1502.
 63. **Edgard P, Rabinowitz D, Merimee TJ.** Effects of aminoacids on insulin release from excised rabbit pancreas. *Endocrinology* 1969;84:835-843.
 64. **Hougaard DM, Nielsen JH, Larson LI.** Localization and biosynthesis of polyamines in insulin-producing cells. *Biochem J* 1986;238:43-47.
 65. **Smith PA, Sakura H, Coles B, Gummerson N, Proks P, Ashcroft FM.** Electrogenic arginine transport mediates stimulus-secretion coupling in mouse pancreatic β -cells. *J Physiol* 1997;499:625-635.
 66. **Thams P, Capito K.** L-arginine stimulation of glucose-induced insulin secretion through membrane depolarization and independent of nitric oxide. *Eur J Endocrinol* 1999; 140:87-93.
 67. **Sjöholm A, Weish N, Sandler S, Hellerström C.** Role of polyamines in mitogenic and secretory responses of pancreatic β -cells to growth factors. *Am J Physiol* 1990;259:C828C833.
 68. **Sjöholm A.** Intracellular signal transduction pathways that control pancreatic P-cell proliferation. *FEBS Lett* 1992;311:85-90.
 69. **Welsh N, Sjöholm A.** Polyamines and insulin production in isolated mouse pancreatic islets. *Biochem J* 1988;252: 701-707.
 70. **Welsh N.** A role for polyamines in glucose-stimulated insulin-gene expression. *Biochem J* 1990;271:393-397.
 71. **Méndez JD, Zarzoza E.** Inhibition of platelet aggregation by L-arginine and polyamines in alloxan treated rats. *Biochem Mol Biol Int* 1997;43:311-318.
 72. **Méndez JD, Palomar-Morales M.** Prevention by L-arginine and polyamines of delayed development and embryotoxicity caused by chemically induced diabetes in rats. *Reprod Toxicol* 1999;13:501-509.
 73. **Méndez JD, Balderas F.** Regulation of hyperglucemia and dyslipidemia by exogenous L-arginine in diabetic rats. *Biochimie* 2001;83(5):453-458.