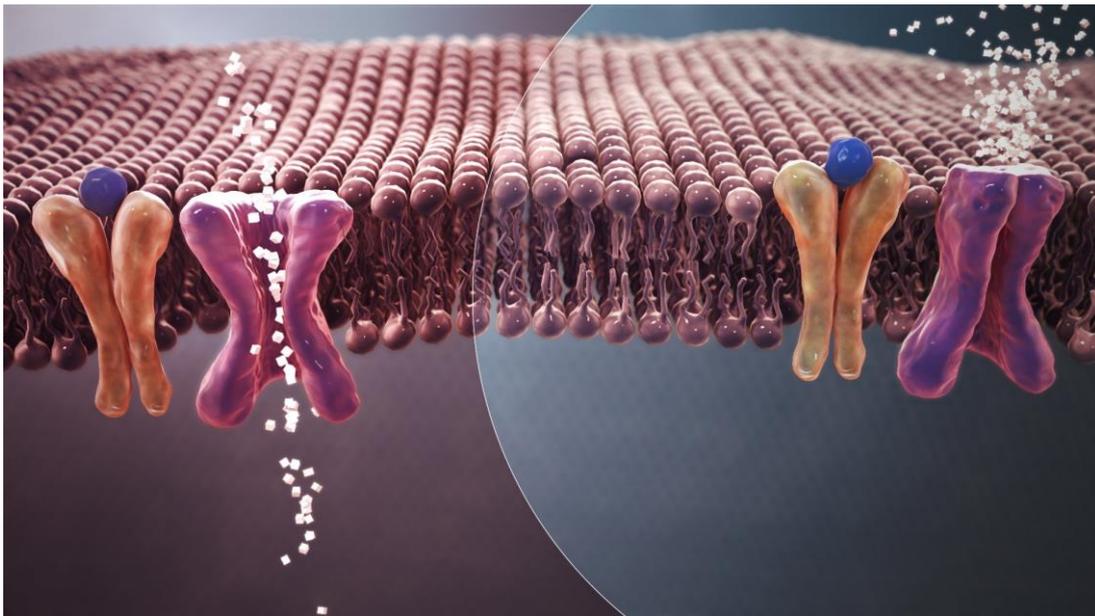


València, 16 de julio de 2024

La microbiota intestinal produce enzimas que inactivan las hormonas responsables del control de glucosa en sangre

- Un estudio del Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos (CSIC) revela que ciertos microorganismos producen un homólogo que afecta al mecanismo que disminuye la glucosa en sangre
- La investigación, publicada en 'Genome Biology', presenta un hallazgo clave para mejorar el tratamiento frente a la diabetes tipo 2



Mecanismo de absorción normal de azúcar en sangre (cristales blancos) (izquierda) frente a la resistencia a la insulina en la diabetes tipo 2 (derecha). Créditos: Wikimedia Commons

La microbiota intestinal, el conjunto de microorganismos que habita nuestro intestino, controla varios aspectos relacionados con el metabolismo humano y el comportamiento alimentario. También tiene estrecha vinculación con el desarrollo de patologías metabólicas como la diabetes o la obesidad. Un estudio liderado por el Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos (IATA), del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), revela ahora que algunas bacterias intestinales producen unas sustancias con una función idéntica a la enzima humana DPP-4, responsable de la degradación de las incretinas, las hormonas que controlan la glucosa en sangre. Este hallazgo, publicado en la revista *Genome Biology*, abre la puerta a desarrollar fármacos

frente a enzimas de origen bacteriano y mejorar los tratamientos frente a la diabetes tipo 2.

Las incretinas son las hormonas causantes de la secreción de insulina por parte del páncreas cuando se ingiere comida y, por tanto, responsables de la disminución de los niveles de glucosa en sangre. Las dos incretinas principales son el polipéptido inhibidor gástrico (GIP) y el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), hormonas con las que la DPP-4 interacciona directamente. La investigación del IATA-CSIC evidencia que las enzimas producidas por las bacterias, con un comportamiento idéntico a la DPP-4, también interactúan con estas hormonas.

“Hasta ahora sabíamos que la actividad de la dipeptidil peptidasa-4 o DPP-4 producida por las células humanas empeoraba la respuesta a la glucosa, porque rompe e inactiva las incretinas, responsables de que se libere la insulina tras la ingesta de comida. Ahora hemos detectado que algunas bacterias intestinales producen un homólogo del DPP-4. Se trata de un mecanismo a través del cual la microbiota puede empeorar nuestra salud metabólica”, explica **Marta Olivares**, investigadora del CSIC en el IATA y una de las autoras del estudio.

La investigación farmacéutica para el tratamiento de la diabetes tipo 2 ha puesto el foco en la interacción entre DPP-4 y las incretinas, intentando aumentar la vida útil de estas inhibiendo a la actividad de la enzima DPP-4. “Estos fármacos se han diseñado para actuar sobre la DPP-4 humana, pero no sabíamos que algunas bacterias intestinales producen enzimas que actúan de manera idéntica”, afirma **Alfonso Benítez**, científico del CSIC en el IATA y autor del estudio.

Los resultados del trabajo muestran que, si bien algunos fármacos son efectivos para impedir la acción de las enzimas homólogas a DPP-4 de las bacterias del género *Parabacteroides merdae*, otros medicamentos no tienen ningún efecto sobre su comportamiento. Es decir, los inhibidores utilizados habitualmente las terapias antidiabéticas varían en su capacidad de acción frente a las enzimas bacterianas.

El equipo de investigación destaca la importancia de desarrollar tratamientos que actúen frente a las enzimas de origen bacteriano. “Nuestro hallazgo muestra la necesidad de incorporar este factor para conseguir unas terapias más efectivas frente a la diabetes tipo 2”, concluye Benítez.

Hormonas intestinales en la diabetes

El abuso de alimentos ricos en carbohidratos o azúcares, frecuentemente asociado al sobrepeso y la obesidad, se relaciona con mayores niveles de glucosa en sangre. La glucosa, nuestra principal fuente de energía, entra en las células gracias a la insulina, hormona liberada por el páncreas tras la ingesta de comida.

Los sujetos con sobrepeso y obesidad presentan un exceso de glucosa en sangre como consecuencia del consumo de dietas poco saludables, y requieren una mayor secreción

de insulina para que la glucosa, tras la ingesta de alimentos, entre en el interior de las células y se reduzca la glucemia en sangre.

La obesidad es el principal factor de riesgo para contraer diabetes tipo 2, que representa el 90% de los casos de diabetes. Se trata de un trastorno metabólico que se caracteriza porque las personas que lo padecen presentan hiperglucemia, un alto nivel de azúcar en la sangre.

Distintos estudios señalan un aumento de la actividad de DPP-4 en individuos con obesidad y diabetes tipo 2, lo que provoca la inactivación de las hormonas responsables de la liberación de insulina por parte del páncreas y, en consecuencia, un aumento de la glucosa en sangre.

“Nuestro estudio aporta evidencias científicas sobre el posible papel causal de la microbiota en el desarrollo de la diabetes tipo 2, y destaca la necesidad de abordar no sólo los factores dietéticos, sino también la composición y la funcionalidad de las bacterias intestinales en dicha enfermedad”, destacan los autores de la publicación, del grupo de investigación en Microbioma, Nutrición y Salud del IATA-CSIC. En el estudio también participa personal investigador del Centro de Investigación Príncipe Felipe de Valencia (CIPF).

Referencia:

Olivares, M., Hernández-Calderón, P., Cárdenas-Brito, S. et al. ***Gut microbiota DPP4-like enzymes are increased in type-2 diabetes and contribute to incretin inactivation.*** *Genome Biology* 25, 174 (2024). DOI: <https://doi.org/10.1186/s13059-024-03325-4>