

# Avance y Perspectiva

Revista de divulgación del CINVESTAV

## Receptores huérfanos y su papel en la Diabetes Mellitus

Karina Galache · Friday, November 19th, 2021

Categorías: Ciencias Naturales y de la Salud, Zona Abierta

**Figura. Representación esquemática de un receptor huérfano tipo GPCR mostrando los siete dominios transmembrana y su acoplamiento a proteínas G (? , ? , ?), desconociéndose el ligando activador.**

La diabetes mellitus es un conjunto de trastornos metabólicos que se caracteriza por presentar niveles progresivamente altos de glucosa en la sangre (hiperglicemia) (Harcourt *et al.*, 2013). Existen distintos tipos de diabetes mellitus y de acuerdo con su causa, los más comunes son la tipo 1 y la tipo 2 (Bronstein, J., Lawrence, R.D, 1951). En la diabetes tipo 1, los altos niveles de glucosa se deben a la destrucción autoinmune de las células  $\beta$  pancreáticas, provocando la falta de producción de insulina. Por otra parte, la diabetes tipo 2 se caracteriza por la falta de capacidad de la insulina para ejercer su función de manera adecuada. Debido a ello el hígado, el tejido adiposo y el músculo, no pueden absorber la glucosa para metabolizarla, provocando que aumente su concentración en la sangre generando complicaciones agudas y crónicas como la falla renal, infartos, amputaciones, entre otras (Harcourt *et al.*, 2013). El número de personas con diabetes aumentó de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014, siendo uno de los principales problemas de salud pública y causa de defunciones tempranas en el mundo (CDC,2020; OMS, 2021) por lo tanto, ha sido necesaria la búsqueda de nuevos mecanismos relacionados con esta patología y se ha reportado que en estos pacientes existen cambios en la expresión de receptores acoplados a proteínas G o GPCR (por sus siglas en inglés), por lo que no se descarta que pudieran tener una participación importante en el desarrollo de la diabetes y sus complicaciones.

### Receptores acoplados a proteínas G

Los GPCRs representan la superfamilia más grande de proteínas transmembrana que se estimulan en numerosos procesos fisiológicos y patológicos; estos receptores se estimulan mediante la unión a un ligando, generando la activación de cascadas de señalización en la que intervienen diversas moléculas conocidas como segundos mensajeros; esta serie de procesos desencadena respuestas fisiopatológicas que pudieran relacionarse con el desarrollo de enfermedades como la diabetes (Mo *et al.*, 2014; Tang *et al.*, 2012). Dentro de esta superfamilia de receptores se encuentran los receptores huérfanos, llamados así porque carecen de ligando endógeno y se reporta que sus cambios en la expresión génica se relacionan con el desarrollo de enfermedades como la diabetes, hipertensión y cáncer (Calderón-Zamora *et al.*, 2017; Ruiz-Hernández *et al.*, 2018; Tang *et al.*,

2012).

Los GPCRs huérfanos se advirtieron por primera vez en 1986 mediante librerías de cDNA, llevando al descubrimiento de los receptores  $\beta_2$ -adrenérgico y las opsinas, que únicamente compartían una estructura de siete dominios transmembrana acoplados a proteínas G, que posteriormente activaban respuestas intracelulares. Esto dio el preámbulo para decir que existía una superfamilia de GPCRs. En 2003, gracias al uso de la bioinformática, se descubrieron alrededor de 800 GPCRs en el humano. Un problema que destacó fue que muchos carecían de ligando y, por lo tanto, de una identidad farmacológica, algo que se había notado desde 1991. Se piensa que estos receptores se activan mediante interacciones intercelulares directas que permiten al organismo reaccionar ante un cambio fisiológico en particular. Por lo tanto, la desorfanización de los GPCRs es una de las misiones más importantes en la investigación de receptores huérfanos (Leonard *et al.*, 2016).

### **Tipos de GPCRs huérfanos**

Existen varios tipos de GPCR huérfanos que se dividen principalmente en tres categorías:

- Clase A, tienen una homología con los ácidos hidrocarboxílicos y con los receptores de ácido lisofosfatídico.
- Clase B, similares a receptores de adhesión conocidos.
- Clase C, tienen una homología con el receptor RA1G1 que se identificó como un gen inducible del ácido retinoico (Sa *et al.*, 2014).

### **¿Cómo se estudia un receptor huérfano?**

La desorfanización es un proceso en el que se identifican ligandos que son altamente selectivos para los GPCRs huérfanos. Existen por lo menos cuatro estrategias para la búsqueda de ligandos. En la primera, de acuerdo a la similitud de secuencia y función, se analizan ligandos de receptores identificados en GPCRs con secuencias similares. La segunda estrategia es identificar ligandos naturales mediante la determinación del perfil de expresión resultado de la interacción entre el receptor y el ligando putativo. La tercera forma es identificar GPCRs que tengan un perfil de expresión específico y distintas vías de señalización citoplasmática. La cuarta técnica es mediante la creación de regiones extracelulares solubles recombinantes de GPCRs con un fragmento FC en la región N-terminal y una señal de biotilación en el C-terminal. Por último, se ha recurrido a la estrategia de la farmacología reversa, la cual se efectúa mediante la expresión de estos GPCRs huérfanos en células eucariotas mediante la transfección de DNA y luego acoplándolas a un ligando para analizar la afinidad de unión (Tang *et al.*, 2012).

### **Papel de los receptores huérfanos en la diabetes**

Solo unos cuantos GPCRs han sido descritos en cuanto a función y localización y muy pocos se han asociado con alguna enfermedad. Se ha concluido que estos receptores tienden a modificar su expresión en diferentes tejidos y en la presencia de patologías como la diabetes y sus

complicaciones (Sa *et al.*, 2014; Uhlenbrock *et al.*, 2002) y se han observado con interés cambios en la expresión de estos receptores en modelos animales de ratas diabéticas con daños cardiovasculares (Ruiz-Hernández *et al.*, 2018) como en el caso del receptor huérfano GPR135 que se encuentra normalmente en los tejidos cerebral, cardíaco, renal, vascular, pulmonar, esplénico y hepático, pero su función y comportamiento se ve modificado en diabetes, encontrándose sobre expresado en la aorta pudiendo asociarse con la vasodilatación como consecuencia de la producción de óxido nítrico. La expresión de GPR135 también se encuentra elevada en la aurícula derecha y ventrículo izquierdo, pero disminuida en la aurícula izquierda y el ventrículo derecho, lo que sugiere que tiene cierta especificidad y podría asociarse con el daño cardiovascular ocasionado por la diabetes.

Por otra parte, se realizó un análisis funcional de GPR135 mediante el uso de siRNA en el que se observó que cuando los niveles de expresión de este receptor disminuyen en el ámbito cardíaco como consecuencia de la administración de siRNA, los niveles de presión arterial sistólica y diastólica aumentaban considerablemente cuando se sometía a un estrés hemodinámico a las ratas, por lo que se pudo llegar a la conclusión de que este receptor probablemente se encuentra acoplado a la proteína Gi, y tener un papel cardioprotector en ratas diabéticas con complicaciones vasculares (Ruiz-Hernández *et al.*, 2018).

Debido a estas investigaciones, se ha generado interés en el estudio de estos receptores, ya que representan blancos farmacológicos importantes para el desarrollo de nuevas terapias para el tratamiento de diversas patologías.

## Referencias

Bronstein, J., Lawrence, R.D. Two types of diabetes mellitus, with and without available plasma insulin. *Br Med J.* 1951;1(4709):732-734. doi:10.1136/bmj.1.4709.732

Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2020. Atlanta, GA: Centers

for Disease Control and Prevention, U.S. Dept of Health and Human Services; 2020

Harcourt, B. E., Penfold, S. A., & Forbes, J. M. (2013). Coming full circle in diabetes mellitus: From complications to initiation. *Nature Reviews Endocrinology*, 9(2), 113–123. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.236>

Leonard, S., Kinsella, G. K., Benetti, E., & Findlay, J. B. C. (2016). Regulating the effects of GPR21, a novel target for type 2 diabetes. *Scientific Reports*, 6, 1–8. <https://doi.org/10.1038/srep27002>

Mo, X. L., Yang, Z., & Tao, Y. X. (2014). Targeting GPR119 for the potential treatment of type 2 diabetes mellitus. *Progress in molecular biology and translational science*, 121, 95-131.

Ortega-Gutiérrez, S. (2013). Avances en el estudio de receptores acoplados a proteínas G. *Anales de La Real Sociedad Española de Química*, 4, 276–284.

Ruiz-Hernández, A., Romero-Nava, R., Huang, F., Hong, E., & Villafaña, S. (2018). Altered

function and expression of the orphan GPR135 at the cardiovascular level in diabetic Wistar rats. *Journal of Receptors and Signal Transduction*, 38(5–6), 484–491. <https://doi.org/10.1080/10799893.2019.1597116>

Sa, F., Rodriguez, J., Caldero, L., Ruiz-herna, A., Romero-nava, R., Huang, F., Hong, E., & Villafan, S. (2014). *Expression of orphan receptors GPR22 and GPR162 in streptozotocin-induced diabetic rats*. 9893(16), 1–8. <https://doi.org/10.3109/10799893.2014.926926>

Tang, X. L., Wang, Y., Li, D. L., Luo, J., & Liu, M. Y. (2012). Orphan G protein-coupled receptors (GPCRs): Biological functions and potential drug targets. *Acta Pharmacologica Sinica*, 33(3), 363–371. <https://doi.org/10.1038/aps.2011.210>

Uhlenbrock, K., Gassenhuber, H., & Kostenis, E. (2002). *Sphingosine 1-phosphate is a ligand of the human gpr3, gpr6 and gpr12 family of constitutively active G protein-coupled receptors*. *Cell Signal*. 2002 Nov;14(11):941-53. doi: 10.1016/s0898-6568(02)00041-4. PMID: 12220620. 14, 941–953.

This entry was posted on Friday, November 19th, 2021 at 4:26 pm and is filed under [Ciencias Naturales y de la Salud, Zona Abierta](#)

You can follow any responses to this entry through the [Comments \(RSS\)](#) feed. Both comments and pings are currently closed.