

## La insulina, un hito en la medicina

Ana María Cebrián Cuenca

Doctora en Medicina. Especialista en medicina familiar y comunitaria. Centro de Salud Cartagena Casco Antiguo. Cartagena (Murcia)

Palabras clave: insulina, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, páncreas.

### RESUMEN

La insulina es uno de los mayores hitos en la medicina. Ha demostrado ser un salvavidas para las personas con diabetes mellitus tipo 1 y también de las personas con diabetes mellitus tipo 2 u otras formas de diabetes. Desde su descubrimiento, la insulina ha sido objeto de una amplia investigación y desarrollo farmacéutico. En este capítulo haremos un repaso por la historia desde su descubrimiento, recordaremos las acciones más importantes que tiene la insulina y, finalmente, abordaremos la cronología desde su descubrimiento.

### UN POCO DE HISTORIA

El origen del término «insulina» proviene de la palabra latina para isla: *insula*. El descubrimiento y la aplicación terapéutica de la insulina en la década de los veinte fue un desarrollo milagroso en el tratamiento de la diabetes mellitus (DM) que permitió a las personas afectadas por esta enfermedad llevar una vida casi normal.

El descubrimiento y aislamiento de la insulina en la Universidad de Toronto en 1921-1922 es uno de los mayores acontecimientos de la historia de la medicina. La terapia con insulina eliminó la sentencia de muerte asociada al diagnóstico de la DM tipo 1. A pesar de los rechazos iniciales de John James Rickard Macleod, profesor de Fisiología de la Universidad de Toronto, el persistente Frederick Banting inició su investigación en el laboratorio de Macleod en mayo de 1921. Macleod dudaba de que Banting pudiera aislar la secreción interna del páncreas debido a los efectos destructivos del jugo pancreático. A Banting se le asignó un espacio de laboratorio, animales de investigación y un asistente de investigación de 22 años, llamado Charles Herbert Best. Más tarde, Macleod reclutó a un joven bioquímico, James Bertram Collip, para ayudar a Banting y a Best en la obtención de un extracto pancreático<sup>1</sup>.

Aunque Banting y Best son las figuras que la historia ha asociado más estrechamente con el descubrimiento de la

insulina, el Premio Nobel de Medicina de 1923 no se otorgó a Banting y Best, sino a Banting y a Macleod. En un intento de remediar esta injusticia, Banting reconoció públicamente a Best en el descubrimiento de la insulina y compartió el premio monetario con él. Macleod aceptó hacer lo mismo con Collip.

En 1926, John Jacob Abel purificó insulina y aisló su estructura cristalina. Sus estudios sobre la insulina ayudaron a desarrollar conceptos modernos de la química de las proteínas.

En 1958, Frederick Sanger recibió el Premio Nobel de Química «por su trabajo sobre la estructura de las proteínas, especialmente la de la insulina». Fue Sanger el primero en descubrir la secuencia exacta de aminoácidos de la proteína insulina. Sanger determinó que la molécula de insulina estaba compuesta por dos cadenas de 51 aminoácidos unidos por dos puentes de átomos de azufre.

En 1977, Rosalyn Sussman Yalow ganó el Premio Nobel de Medicina «por el desarrollo de radioinmunoanálisis de péptidos hormonas».

Durante muchos años las insulinas de ternera o cerdo eran la única fuente de insulina. La insulina humana estuvo disponible a principios de la década de los ochenta y fue el primer producto comercial desarrollado mediante la tecnología del ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante<sup>2</sup>.

### ACCIÓN DE LA INSULINA

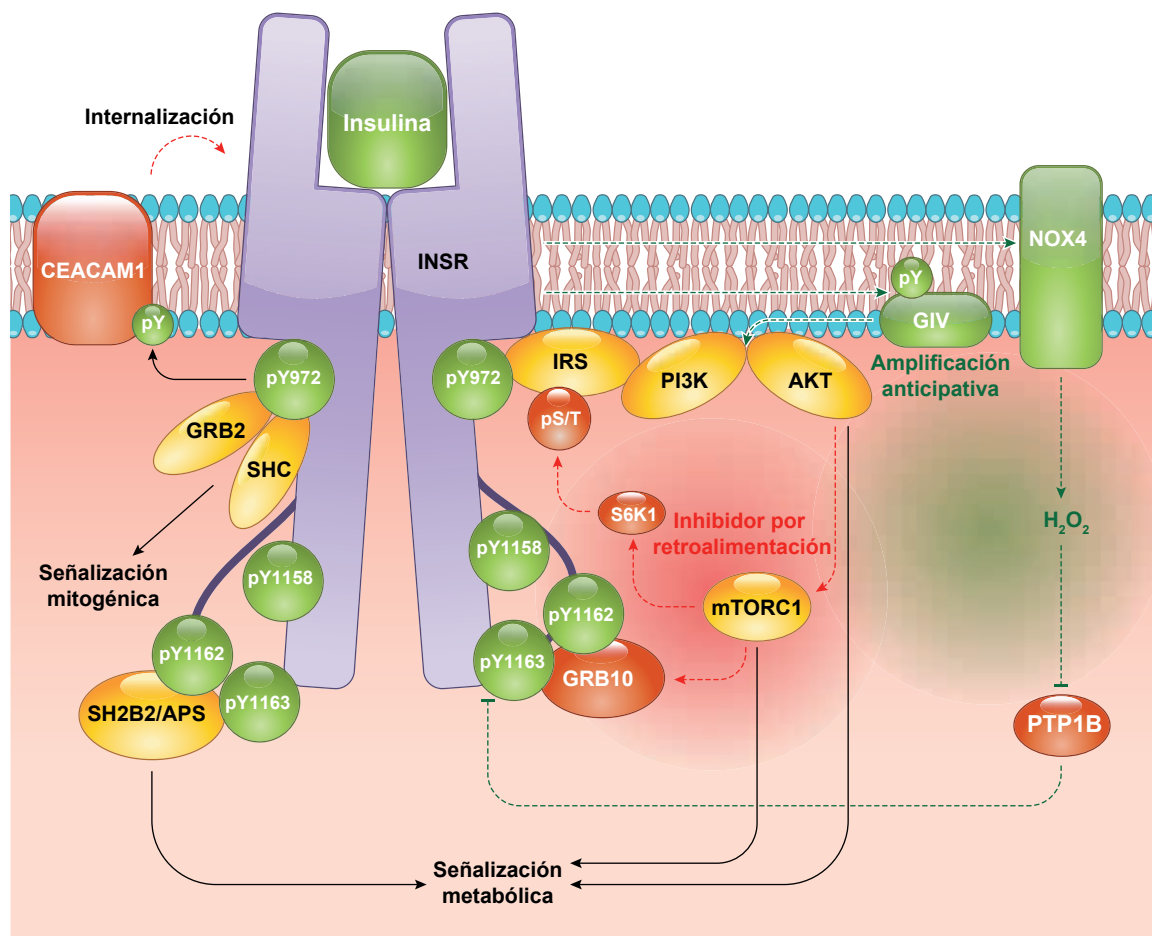
La insulina es una hormona peptídica endocrina que se une a los receptores de la membrana plasmática de las células diana para una respuesta anabólica integrada a la disponibilidad de nutrientes. En todos los animales se ha identificado la insulina o péptidos similares a la insulina<sup>3</sup>.

La insulina ejerce todos sus efectos fisiológicos conocidos al unirse al receptor de la insulina (INSR) en la membrana plasmática de las células diana<sup>4</sup>. El INSR es un receptor heterotetramérico tirosina cinasa formado por dos subunidades

extracelulares que se unen a la insulina y dos subunidades de membrana, cada una de las cuales contiene un dominio tirosina cinasa<sup>5</sup>. Existen dos isoformas de INSR, A y B, pero la isoforma B es mucho más específica para la insulina; es la principal isoforma que se expresa en el hígado diferenciado, en el músculo y en el tejido adiposo blanco, y, por tanto, se cree que media la mayoría de los efectos metabólicos de la insulina<sup>6</sup>.

En todos los tipos de células, el INSR activado inicia la señalización metabólica reclutando primero proteínas de andamiaje que se unen a la fosfotirosina, que a su vez activan los efectores posteriores<sup>7</sup> (figura 1).

Figura 1. Cascada de señalización proximal de la insulina en la regulación de la síntesis de proteínas



Tomada y modificada de Petersen et al.<sup>8</sup>.

Tras la unión de la insulina a su receptor (INSR), este se autofosforila y recluta diversos sustratos citoplasmáticos. Dos son los grupos principales de la señalización de la insulina: el **grupo mitogénico** (iniciado por la activación de los complejos GRB2 y SHC) y el **grupo metabólico** (iniciado por las proteínas del sustrato del receptor de insulina [IRS] y el SH2B2/APS). La señalización de la insulina también se caracteriza por **mecanismos de retroalimentación**, tanto **positivos** (potenciación de GIV de la señalización de fosfoinosítido-3-cinasa [PI3K-AKT] e inhibición de la fosfatasa por el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> derivado de NAD[P]H oxidasa 4 [NOX4]) como **negativos** (estabilización y reclutamiento de GRB10 hacia el INSR y activación de la cinasa 1 S6 [S6K1] para fosforilar e inhibir las proteínas IRS). Los círculos y flechas verdes representan eventos de activación; los círculos rojos y las flechas rojas representan eventos inhibitorios.

Nota: No detallamos cada una de las siglas, salvo alguna excepción, porque atienden a acrónimos extensos de proteínas o glucoproteínas cuya extensión sobrepasa la función de este artículo.

Aunque muchos tipos de células somáticas expresan receptores de insulina, el papel de la insulina en la homeostasis de la glucosa se caracteriza por sus efectos directos en el sistema musculoesquelético, el hígado y el tejido adiposo blanco. Estos tejidos desempeñan funciones distintas en la homeostasis metabólica, lo que requiere vías de transducción de señales de insulina. En el musculoesquelético la insulina promueve la utilización y el almacenamiento de la glucosa, el transporte de glucosa y la síntesis de glucógeno. En el hígado la insulina activa la síntesis de glucógeno, aumenta la expresión de genes lipogénicos y disminuye la expresión de genes gluconeogénicos.

En el tejido adiposo blanco, la insulina suprime la lipólisis y aumenta el transporte de glucosa y la lipogénesis.

A pesar de estos diversos efectos, los componentes proximales implicados en la transducción de la señal de la insulina son muy similares en todas las células que responden a esta. La diversidad de respuestas fisiológicas de la insulina en diferentes tipos de células se debe, en gran medida, a distintos efectores distales<sup>8</sup>.

### CRONOLOGÍA DESDE EL DESCUBRIMIENTO

En el momento de su primera aplicación clínica, hace 100 años, la insulina se presentó como la cura para los enfermos de DM. Desde entonces, la insulina ha demostrado ser el salvavidas de las personas con DM tipo 1 y una terapia esencial para muchos con DM tipo 2 u otras formas de DM. Desde su descubrimiento, la insulina (una molécula de solo 51 aminoácidos) ha sido objeto de investigación y desarrollo farmacéutico que ha allanado el camino a otras terapias basadas en proteínas. En la figura 2 se muestra la molécula de la insulina.

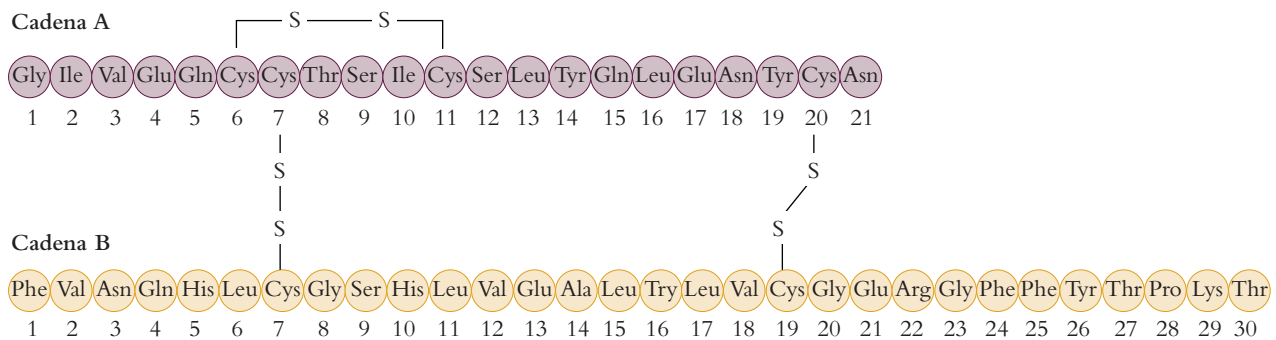
Desde la insulina purificada extraída de animales y la insulina humana producida por organismos modificados

genéticamente hasta un espectro de análogos de la insulina, los laboratorios farmacéuticos se han esforzado por adaptar los preparados a las necesidades de los pacientes. Evitar la administración subcutánea y diseñar análogos con perfiles que imiten el de la insulina fisiológica son áreas de investigación en curso. Hasta que se encuentre una verdadera cura para la DM tipo 1 y se amplíe el arsenal terapéutico para otras formas de DM, la insulina seguirá siendo fundamental en el tratamiento de muchas personas que viven con DM<sup>9</sup>.

Cuando la noticia del descubrimiento de la insulina se extendió por todo el mundo, se hizo urgente la necesidad de aumentar su producción. La compañía Eli Lilly & Co. y su químico jefe, George Walden, mejoraron la pureza y el rendimiento y estandarizaron la aplicación de la precipitación isoeléctrica y la posterior recristalización<sup>10</sup>.

En los primeros tiempos de la utilización clínica de la insulina, la duración de acción de la insulina regular de acción corta (también conocida como «soluble» o «Toronto») era tan corta como 4-6 horas, lo que requería múltiples inyecciones de insulina al día, utilizando jeringas de vidrio<sup>11</sup>. Para reducir el número de inyecciones diarias (y nocturnas) de insulina hacía falta el desarrollo de una formulación de insulina de acción más prolongada. Hans Hagedorn y Norman Jensen lo consiguieron en 1936, combinando la insulina con protamina<sup>12</sup>, una proteína de pescado que cristaliza con los hexámeros de insulina y retrasa la liberación de los monómeros activos de la insulina en la circulación. Ese mismo año, David Scott y Albert Fisher propusieron la adición de zinc a la insulina para crear un complejo de insulina de protamina zinc<sup>13</sup>. Sin embargo, no fue hasta 1946 cuando se desarrolló la insulina neutra de protamina Hagedorn (NPH), con una duración máxima de acción de 4 a 12 horas tras la de la inyección<sup>14</sup>. Fue muy popular como la primera insulina de acción

Figura 2. Estructura esquemática de la insulina humana (secuencia primaria)



Esta hormona con peso molecular de 5808 Da está constituida por dos cadenas de aminoácidos unidas por dos puentes disulfuro: la cadena A contiene 21 aminoácidos y la B cuenta con 30 aminoácidos, cuya secuencia es característica de cada especie. La cadena A se muestra en granate; la B, en naranja; y los puentes disulfuro, con las letras S. Las letras dentro de cada círculo corresponden a las abreviaturas en inglés de los aminoácidos que componen la molécula.

prolongada fácil de usar, ya que proporcionaba perfiles de glucosa más estables que las insulinas anteriores y podía utilizarse junto con la insulina regular, de acción más corta<sup>15</sup>.

Posteriormente, se desarrollaron premezclas basadas en dietas occidentales en las que la mayoría de los pacientes necesitaban aproximadamente un 30 % de insulina regular y un 70 % de insulina NPH<sup>16</sup>.

Al reducirse la frecuencia de las inyecciones diarias, la atención se centró en la presencia de impurezas en las insulinas comerciales y el alto nivel de antigenicidad de insulina como resultado de su origen animal (bovino o porcino), así como por los aditivos proteicos de las insulinas protamina zinc y las insulinas NPH. Esta característica ha provocado la formación de anticuerpos contra la insulina y reacciones locales en el lugar de la inyección, que pueden convertirse en lesiones graves, como la lipotrofia. Para resolver este problema, se produjeron las insulinas altamente purificadas, denominadas insulinas monocomponentes<sup>17</sup>.

En 1963, la insulina se convirtió en la primera proteína humana sintetizada químicamente<sup>18,19</sup>.

En 1979, se produce la síntesis en laboratorio de la insulina humana con ingeniería genética<sup>20</sup> utilizando la tecnología del ADN recombinante en *Escherichia coli*<sup>21</sup>.

En 1982, se lanza la primera insulina humana sintética al mercado por Eli Lilly<sup>22</sup>. Le siguieron otros fabricantes (Novo

Nordisk y Hoechst) y el uso de insulina de origen animal disminuyó rápidamente<sup>23</sup>.

En 1996, se fabrica el primer análogo de la insulina sintética humana, la insulina lispro<sup>24</sup>. Pronto, la insulina aspart y insulina glulisina (2004).

En el año 2000, la insulina glargina se convirtió en el primer análogo de insulina basal aprobada para uso clínico<sup>25</sup>.

En 2004 se lanza la insulina detemir, un análogo de la insulina de pH neutro en el que la treonina se halla en la posición 30 de la cadena B y se añade un ácido graso.

En 2013 se aprueba en Europa la primera insulina basal ultraprolongada (insulina degludec).

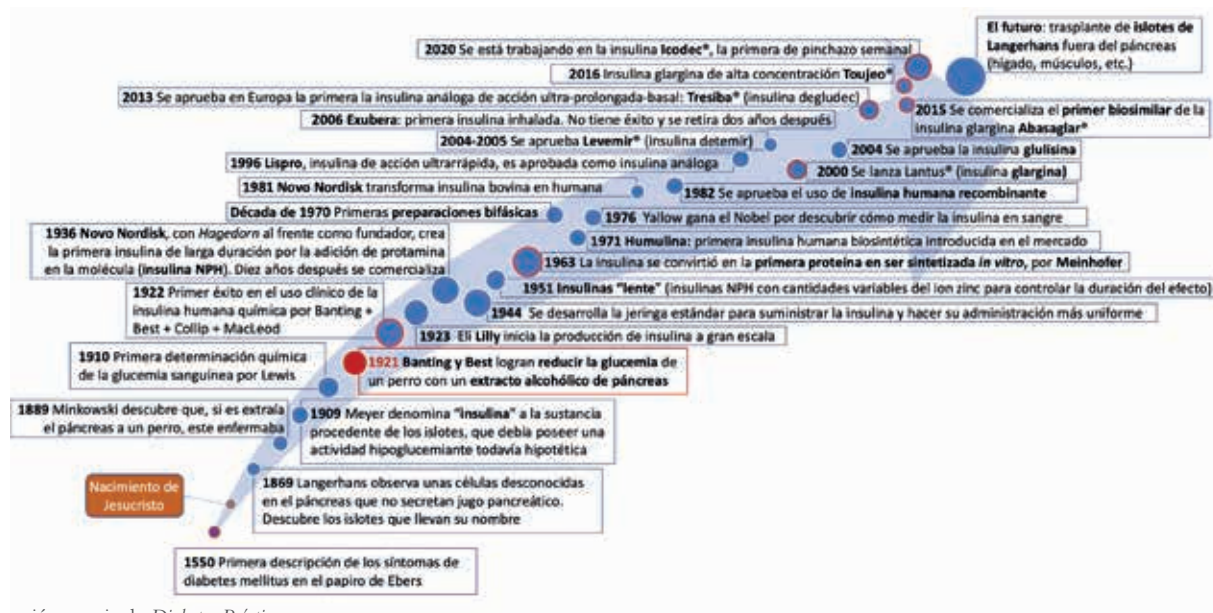
En 2015 se comercializa el primer biosimilar de insulina glargina.

En 2016 se comercializa la insulina glargina de alta concentración.

En la actualidad se está trabajando en la insulina de acción semanal, y en el futuro se plantea el trasplante de los islotes de Langerhans fuera del páncreas, en el hígado o el músculo, como una alternativa terapéutica prometedora para los pacientes con DM.

A continuación, se muestran cronológicamente las fechas más importantes desde su descubrimiento (figura 3).

**Figura 3.** Breve historia de la evolución de la insulina



Elaboración propia de *Diabetes Práctica*.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Sanders LJ. From Thebes to Toronto and the 21st century: an incredible journey. *Diabetes Spectr.* 2002;15:56-60.
2. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. *Can Med Assoc J.* 1922;12:141-6.
3. Chan SJ, Steiner DF. Insulin through the ages: phylogeny of a growth promoting and metabolic regulatory hormone. *Am Zool.* 2000;40:213-22.
4. Haeusler RA, McGraw TE, Accili D. Biochemical and cellular properties of insulin receptor signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018;19:31-44.
5. Hubbard SR. The insulin receptor: both a prototypical and atypical receptor tyrosine kinase. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013;5:a008946.
6. Belfiore A, Malaguarnera R, Vella V, Lawrence MC, Sciacca L, Frasca F, et al. Insulin receptor isoforms in physiology and disease: an updated view. *Endocr Rev.* 2017;38:379-431.
7. Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006;7:85-96.
8. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev.* 2018;98:2133-223.
9. Mathieu C, Martens PJ, Vangoitsenhoven R. One hundred years of insulin therapy. *Nat Rev Endocrinol.* 2021. [Online ahead of print.]
10. Rosenfeld L. Insulin: discovery and controversy. *Clin Chem.* 2002;48:2270-88.
11. Donner T, Sarkar S. Insulin. Pharmacology, therapeutic regimens, and principles of intensive insulin therapy. In Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, De Herder WW, Dhatariya K, et al. (editors). *Endotext.* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278938/> [último acceso: 29 de septiembre de 2021].
12. Hagedorn HC. Protamine Insulinat: (Section of Therapeutics and Pharmacology). *Proc R Soc Med.* 1937;30:805-14.
13. Fisher AM, Scott DA. The effect of various substances on the action of insulin. *J Pharm Exp Ther.* 1936;58:93-104.
14. Krayenbuhl C, Rosenberg T. Crystalline protamine insulin. *Rep Steno Mem Hosp Nord Insulinlab.* 1946;60-73.
15. Oakley W, Hill D, Oakley N. Combined use of regular and crystalline protamine (NPH) insulins in the treatment of severe diabetes. *Diabetes.* 1966;15:219-22.
16. Turner HE, Matthews DR. The use of fixed-mixture insulins in clinical practice. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000;56:19-25.
17. Schlichtkrull J, Brange J, Christiansen AH, Hallund O, Heding LG, Jorgensen KH. Clinical aspects of insulin-antigenicity. *Diabetes.* 1972;21(2 Suppl):S649-56.
18. Katsoyannis PG, Tometsko AM, Ginos JZ, Tilak MA. Insulin peptides. XI. The synthesis of the B chain of human insulin and its combination with the natural A chain of bovine insulin to generate insulin activity. *J Am Chem Soc.* 1966;88:164-6.
19. Zahn H, Schade F. Chemische modifizierung von insulin, seidenfibroin, sehnenkollagen und wollkeratin mit nitrophenylestern. *Angew Chem Int.* 1963;75:377.
20. Goeddel DV, Kleid DG, Bolivar F, Heyneker HL, Yansura DG, Crea R, et al. Expression in *Escherichia coli* of chemically synthesized genes for human insulin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1979;76:106-10.
21. Itakura K, Hirose T, Crea R, Riggs AD, Heyneker HL, Bolivar F, et al. Expression in *Escherichia coli* of a chemically synthesized gene for the hormone somatostatin. *Science.* 1977;198:1056-63.
22. Lilly. Six generations of caring and discovery. 2021. Disponible en: <https://www.lilly.com/company/about-lilly/milestones-of-caring-and-discovery> [último acceso: 29 de septiembre de 2021].
23. Richter B, Neises G. 'Human' insulin versus animal insulin in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;CD003816.
24. Anderson JH Jr, Brunelle RL, Koivisto VA, Trautmann ME, Vignati L, DiMarchi R. Improved mealtime treatment of diabetes mellitus using an insulin analogue. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Clin Ther.* 1997;19:62-72.
25. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM Jr, Park GD, Donley DW, Edwards MB. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care.* 2001;24:631-6.