



Avances en Diabetología



O-031. - LA ADMINISTRACIÓN SISTÉMICA Y TÓPICA DE AGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLP-1 PREVIENE LA NEURODEGENERACIÓN DE LA RETINA EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE DIABETES

C. Hernández Pascual^a, L. Corraliza^b, P. Bogdanov^b, M. García-Ramírez^b, C. Solà^b, A.M. Valverde^c y R. Simó^a

^aHospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. ^bInstitut de Recerca Vall d'Hebron. Barcelona. ^cInstituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols. Madrid.

Resumen

Introducción: La neurodegeneración de la retina es un evento precoz en la patogénesis de la retinopatía diabética (RD). Por tanto, estrategias terapéuticas dirigidas a evitar la neurodegeneración de la retina podrían ser eficaces para reducir la incidencia y progresión de la RD. Existe evidencia de que el glucagon-like peptide-1 (GLP-1) ejerce un efecto neuroprotector en el sistema nervioso central. Dado que la retina es un derivado del prosencéfalo (cerebro anterior) y por tanto forma parte del sistema nervioso central, es razonable hipotetizar que los agonistas del receptor de GLP-1 (GLP-1R) son útiles para prevenir o detener la progresión de la neurodegeneración retiniana.

Objetivos: Los objetivos del presente estudio han sido: 1) Determinar la expresión y contenido de GLP-1R en retinas humanas y murinas (ratón db/db). 2) Evaluar el efecto neuroprotector de la administración (subcutánea y en colirio; durante 15 días) de agonistas del GLP-1R en ratones diabéticos (db/db). 3) Investigar los mecanismos neuroprotectores de los agonistas del GLP-1R en la retina.

Material y métodos: Como modelo experimental se empleó el ratón db/db. Los tratamientos examinados se controlaron con la administración de vehículo y también se incluyó un grupo control no diabético. Se realizaron electroretinogramas para evaluar la función de la retina antes de iniciar el tratamiento y al finalizarlo. Para determinar la expresión y contenido de GLP-1R en retina, evaluar las alteraciones neurodegenerativas e investigar los mecanismos de acción se emplearon las siguientes técnicas: RT-PCR, Western blot e inmunohistoquímica. La concentración de glutamato se cuantificó por HPLC.

Resultados: 1) Hemos detectado abundante expresión del GLP-1R en retinas humanas y murinas. 2) La administración de agonistas del GLP-1R por vía sistémica (liraglutide) y en colirio (GLP-1 nativo, liraglutide, exenatide, lixisenatide) previno la neurodegeneración de la retina (activación glial, apoptosis neural y alteraciones electroretinográficas) inducida por la diabetes. Cabe destacar que el efecto obtenido mediante la administración tópica se produjo en ausencia de descenso de la glucemia, lo que indica que estos fármacos tienen un efecto neuroprotector directo. 3) Los principales mecanismos implicados en este efecto neuroprotector fueron la reducción del glutamato extracelular (disminución de la excitotoxicidad por glutamato) y el aumento de las vías de supervivencia.

Conclusiones: Nuestros resultados indican que la activación del GLP-1R previene la neurodegeneración de la retina inducida por la diabetes. Son necesarios estudios clínicos prospectivos para evaluar la ventaja de los agonistas del GLP-1R sobre otros fármacos antidiabéticos para el tratamiento de la RD. Finalmente, la

administración de los agonistas del GLP-1R por vía tópica ocular puede abrir una nueva aproximación terapéutica para el tratamiento de la RD.