



EDITORIAL

Sistemas de liberación de insulina sensibles a la glucosa

Glucose-responsive insulin delivery systems



Mercedes Rigla Cros

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

La diabetes es un trastorno de muy alta prevalencia, caracterizado por un déficit de acción insulínica, que da lugar a concentraciones elevadas de glucosa en sangre. Las terapias sustitutivas son muy imperfectas: en pocos casos consiguen controlar de manera estable los valores de glucemia, se adaptan mal a las perturbaciones (ingestas, ejercicio, etc.), provocan hipoglucemias e implican un esfuerzo continuado por parte del paciente (autocontrol, restricciones en la dieta, administración subcutánea de insulina, etc.).

Hace ya varios años se inició el desarrollo de sistemas, en general polímeros, que liberan insulina u otros fármacos en respuesta a cambios en el entorno, tales como disminución del pH, hipoxia, etc. Recientemente ha progresado el conocimiento de las llamadas «insulinas inteligentes», término poco acertado por la connotación de «capacidad cognitiva», por lo que parece mejor referirse a «insulinas sensibles a la glucosa».

En realidad se trata de polímeros capaces de sufrir modificaciones estructurales como consecuencia de cambios ambientales, dando lugar a liberación de insulina. A diferencia de los sistemas de lazo cerrado clásicos, estos materiales no contienen un sensor ni un efector específico, si no que el polímero o gel en que se integra la insulina desempeña esta doble función. Para ser efectivos, la respuesta ante incrementos significativos de la glucosa, debe producirse de forma rápida, limitada en el tiempo, y repetible tantas veces como se requiera. El tratamiento ha de aplicarse de forma continua durante mucho tiempo, por lo que los sistemas han de ser altamente biocompatibles y no generar una respuesta inflamatoria ni inmunológica inadecuada. Estos sistemas pueden ser dispositivos implantables,

puede inyectarse el gel directamente en el tejido subcutáneo o bien, como comentaremos más adelante, aplicarse como un parche sobre la piel.

Los mecanismos de detección de la glucosa pueden ser naturales (enzimas o proteínas con capacidad de ligar glucosa), o bien sintéticos¹. El enzima usado en casi todos los sistemas es la glucosa oxidasa, aunque cada sistema aprovecha diferentes cambios producidos por la oxidación de la glucosa: disminución del pH, hipoxia, repulsión electrostática, acción complementaria de la catalasa sobre el peróxido de hidrógeno, etc. Entre las proteínas que unen la glucosa, también llamadas lectinas, la más usada es la concavalina A, una proteína con 4 lugares de unión a la glucosa. Esta proteína se usó hace muchos años como sensor de la glucosa en un sistema de monitorización continuo basado en el cambio de viscosidad que se producía por la unión con la glucosa. La concavalina A también puede unirse a insulina de forma competitiva, de modo que se liberaría insulina al incrementarse la concentración de glucosa. Sin embargo, el principal problema de los sistemas basados en concavalina A es su posible toxicidad.

De entre las moléculas sintéticas, la más usada es el ácido fenilborónico (PBA). Recientemente se ha demostrado la respuesta en ratones de una insulina sintética con PBA como sensor a hiperglucemias repetidas durante 13 h². Aunque es uno de los sistemas más prometedores, preocupa su falta de especificidad (une también otros monosacáridos) y la necesidad de un pH alcalino para actuar.

Los mecanismos de liberación de la insulina son diversos³, pero pueden resumirse en: cambios transitorios en la porosidad de la membrana, hinchazón del hidrogel, contracción y encogimiento del hidrogel⁴ y disolución de la membrana.

El estudio más prometedor se ha publicado este año en la revista *Proceedings of the National Academy of Sciences*

Correo electrónico: mrigla@tauli.cat

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2015.11.002>

1575-0922/© 2015 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

por Yu J et al.⁵, de la Universidad de Carolina del Norte. Se basa en un ingenioso sistema de nanovesículas que contienen glucosa oxidasa e insulina, y cuya pared está formada por ácido hialurónico conjugado con 2-nitroimidazol. Al exponerse la glucosa a la glucosa oxidasa, esta se oxida y consume oxígeno de manera que localmente se produce hipoxia. El 2-nitroimidazol unido al ácido hialurónico en condiciones de hipoxia pasa de lipofílico a hidrofílico, por lo que las nanovesículas se disuelven y liberan la insulina. Esto es novedoso por cuanto es la primera vez que se usa la hipoxia generada por la oxidación de la glucosa como inductor de la liberación de insulina. Este método permite una respuesta más rápida que en los sistemas basados en cambios en el pH. Además, la originalidad se incrementa por el uso de parches, elaborados también a partir de una matriz de ácido hialurónico entrelazado. Estos parches tienen microagujas, y es en su interior donde están las nanovesículas de insulina sensibles a la glucosa. Cada parche (6 mm²) contiene 121 microagujas cónicas de 600 μm de longitud que se introducen por medio de un inyector retráctil en el tejido subcutáneo de manera indolora, quedando sumergidas en el fluido intersticial. Las pruebas han demostrado que las microagujas se insertan sin romperse. Este parche, altamente biocompatible, se ha probado con éxito en ratones hechos diabéticos con estreptozotocina. En el primer experimento *in vivo* un único parche responde a la hiperglucemia y deja de liberar insulina al corregirse esta. En un último experimento los autores demuestran que la administración

seriada de parches controla de forma prolongada la glucemia minimizando el riesgo de hipoglucemia. Cambiando la concentración de insulina y de enzima de las microagujas podemos ajustar la cinética de la liberación de la insulina.

De confirmarse su eficacia, tolerancia y seguridad, parches con microagujas conteniendo insulina sensible a la glucosa podrían reemplazar a los sistemas de lazo cerrado o páncreas artificial, incluso antes de su implantación rutinaria.

Bibliografía

1. Siegel RA. Stimuli sensitive polymers and self regulated drug delivery systems: A very partial review. *J Control Release*. 2014;190:337–51.
2. Chou DH, Webber MJ, Tang BC, Lin AB, Thapa LS, Deng D, et al. Glucose-responsive insulin activity by covalent modification with aliphatic phenylboronic acid conjugates. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112:2401–6.
3. Webber MJ, Anderson DG. Smart approaches to glucose-responsive drug delivery. *J Drug Target*. 2015;23:651–5.
4. Ancla C, Lapeyre V, Gosse I, Catargi B, Ravaine V. Designed glucose-responsive microgels with selective shrinking behavior. *Langmuir*. 2011;27:12693–701.
5. Yu J, Zhang Y, Ye Y, DiSanto R, Sun W, Ranson D, et al. Microneedle-array patches loaded with hypoxia-sensitive vesicles provide fast glucose-responsive insulin delivery. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112:8260–5.