



## O-024 - EL micro-RNA-708 INDUCIDO POR EL ESTRÉS AFECTA A LA FUNCIÓN Y SUPERVIVENCIA DE LAS CÉLULAS $\beta$ PANCREÁTICAS

J. Rodríguez Comas, A. Moreno-Asso, M. Martín, C. Carlos, J. Montané, A. Novials y J.M. Servitja

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona.

### Resumen

**Objetivos:** Los micro-RNA (miRNA) son reguladores de la expresión génica y juegan un papel clave en las respuestas a distintos tipos de estrés. Sin embargo, la expresión y función de los miRNA en islotes pancreáticos bajo condiciones de estrés ha sido poco investigada. El transcriptoma de las células  $\beta$  es altamente sensible a los estímulos extracelulares. Así, las concentraciones bajas o muy altas de glucosa pueden inducirles estrés de retículo endoplasmático (RE), lo que conlleva cambios en su patrón de expresión génica. El objetivo del presente estudio fue identificar los microRNAs modulados por la glucosa en islotes pancreáticos y estudiar cómo éstos pueden afectar la expresión génica y la función de las células  $\beta$ .

**Material y métodos:** Se realizó un perfil de expresión de mi-RNA de islotes de ratón cultivados a concentraciones bajas (3 mM) y estándar (11 mM) de glucosa utilizando paneles de qPCR para 384 micro-RNA. Las dianas potenciales de los miRNA candidatos se identificaron mediante TargetScan y TargetRank. La expresión génica se analizó mediante qPCR. Los miRNA se sobreexpresaron mediante transducción por adenovirus en islotes pancreáticos y células disociadas de islote. La funcionalidad de las células  $\beta$  se evaluó determinando la secreción de insulina estimulada por glucosa. La proliferación celular y la apoptosis se evaluaron mediante técnicas de inmunofluorescencia y TUNEL, respectivamente.

**Resultados:** El análisis de expresión del panel de micro-RNA reveló que el miR-708 es el micro-RNA cuya expresión aumenta más en islotes cultivados a baja concentración de glucosa, una condición que desencadena una fuerte respuesta de estrés. La expresión de miR-708 también aumenta al desencadenar estrés de RE al tratar los islotes con taspigargina. Por el contrario, el tratamiento con la chaperona 4-fenilbutirato (PBA) reduce notablemente la expresión de miR-708 inducida por baja glucosa, demostrando la implicación del estrés de RE en esta respuesta. El análisis integrado de perfiles globales de expresión génica con algoritmos de predicción de dianas de miRNA identificó el gen de la neuronatina (Nnat) como una diana potencial de miR-708. De hecho, la expresión de Nnat se correlaciona inversamente con miR-708 y la sobreexpresión de miR-708 reduce la expresión de Nnat. De acuerdo con el papel de Nnat en la función secretora de las células  $\beta$ , la sobreexpresión de miR-708 reduce la secreción de insulina estimulada por glucosa y además inhibe la proliferación e induce la apoptosis en las células  $\beta$ , imitando los efectos que observamos en islotes cultivados a bajas concentraciones de glucosa.

**Conclusiones:** Estos resultados proporcionan un nuevo mecanismo por el que la glucosa regula la función y la supervivencia de las células  $\beta$  mediante la represión del micro-RNA inducido por estrés miR-708.

Financiación: Ministerio de Ciencia e Innovación, ISCIII (MINECO, FEDER/Unión Europea), Programa CERCA (Generalitat de Catalunya).