



O-023 - GENERACIÓN DE CÉLULAS PRODUCTORAS DE INSULINA A PARTIR DE CÉLULAS DE LA PIEL

M. Fontcuberta Pi-Sunyer^a, S. Cervantes^a, L. Sánchez^a, A. Soler^b, N. Montserrat^a, R. Gomis^a y R. Gasá^a

^aIDIBAPS, Barcelona. ^bCentre Diagnòstic Biomèdic Hospital Clínic, Barcelona.

Resumen

Introducción y objetivos: La diabetes tipo 1 (DT1) se caracteriza por la pérdida de más del 80% de las células β pancreática. La generación de células β pancreáticas para el trasplante es una terapia prometedora para la cura de la diabetes mellitus. Muchos estudios han demostrado que es posible reprogramar directamente una célula en otra utilizando factores de transcripción específicos sin pasar por un estadio pluripotente. En el presente estudio, nos hemos propuesto estudiar la conversión directa de células de la piel (fibroblastos) hacia células productoras de insulina usando factores de transcripción específicos durante el desarrollo de la célula β (β -TFs).

Material y métodos: Hemos usado fibroblastos de prepucio humano como controles y fibroblastos obtenidos de paciente diabético tipo 1. Se han utilizado adenovirus recombinantes que expresan los β -TF: Pdx1+Ngn3+Mafa (PNM), Pax4 y Nkx2.2. La expresión de genes se ha estudiado mediante Real time PCR. La Insulina y péptido C han sido analizados por inmunofluorescencia.

Resultados: Nuestros experimentos muestran que la introducción de Pdx1+Ngn3+MafA dan lugar a la activación del gen de la *INSULINA* en fibroblastos humanos. Este resultado viene acompañado por la activación de genes endocrinos y por el bloqueo de marcadores característicos de fibroblastos, indicando una conversión de linaje. Estos cambios transcripcionales vienen potenciados por la adición de dos proteínas más, también claves en el proceso de desarrollo de la célula β , Pax4 y Nkx2.2. Remarcablemente, la presencia de estos 2 últimos FT en los fibroblastos da lugar a la inducción de la expresión de *PAX6* y *NKX6.1*, claves para la identidad y maduración de la célula β . Además, al analizar el cariotipo se observó que la presencia de adenovirus no altera la estructura cromosómica de estos fibroblastos reprogramados. También, la generación de una estructura tridimensional mejora la expresión de la insulina y otros marcadores endocrinos comparables con los cultivos 2D. Finalmente, hemos obtenido resultados similares con fibroblastos obtenidos de paciente diabético.

Conclusiones: Los resultados muestran la posibilidad de convertir células de la piel humanas hacia células productoras de insulina. Siendo una terapia de reemplazo prometedora para la cura de la diabetes.

Financiación: MARATÓ DE TV3: 97/C/2012, Generalitat de Catalunya 2014 SGR59, Ministerio de Economía y competitividad/ISCIII. CIBERDEM is an initiative of the Instituto de Salud Carlos III.