



## CO-012 - NUEVAS APROXIMACIONES FARMACOLÓGICAS PARA MEJORAR LA SECRECIÓN DE INSULINA EN DIABETES TIPO 2

A. Sáenz-González<sup>a</sup>, I. Cózar-Castellano<sup>a,e</sup>, M. Royo Expósito<sup>b,c</sup>, T. Torroba Pérez<sup>d</sup>, G. Perdomo Hernández<sup>a</sup> y B. Merino Antolín<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Excelencia Instituto de Biomedicina y Genética Molecular (IBGM), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y Universidad de Valladolid (UVa), Valladolid, España. <sup>b</sup>Centro de investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Barcelona, España. <sup>c</sup>Departamento de Tensoactivos y Nanotecnología, Instituto de Química Avanzada de Cataluña (IQAC-CSIC), Barcelona, España. <sup>d</sup>Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Burgos, Burgos, España. <sup>e</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Madrid, España.

### Resumen

**Objetivos:** El factor de preimplantación (PIF) es un péptido que se expresa en el embrión y su placenta cuya función principal es mantener la implantación embrionaria en la gestación. El PIF sintético (sPIF) es capaz de mimetizar las funciones del PIF natural, es un fármaco de administración segura y tiene propiedades inmunomoduladoras. En este contexto ha sido probado con éxito como terapia en Diabetes tipo 1 y enfermedad cardiovascular. PIF tiene como diana a *insulin-degrading enzyme* (IDE), que es una proteasa con alta afinidad por la insulina, aunque tiene capacidad de degradar otros péptidos. IDE podría tener una función importante en la fisiopatología de la diabetes tipo 2 (DT2), ya que se ha demostrado que se encuentra en un locus genético de susceptibilidad de esta enfermedad. Aunque IDE ha sido considerada como principal responsable del aclaramiento de insulina hepático, nuestros estudios han demostrado que la delección de IDE hepática no altera dicho aclaramiento. Además, hemos demostrado que IDE se expresa en el páncreas endocrino y su ausencia en células beta pancreáticas produce defectos en la secreción de insulina. Nuestro objetivo es demostrar que activadores farmacológicos de IDE como sPIF pueden mejorar la secreción de insulina (GSIS) y la tolerancia a la glucosa

**Material y métodos:** Hemos usado un modelo preclínico murino de obesidad y resistencia insulínica inducido por dieta rica en grasa durante 12 semanas. Los ratones fueron tratados con solución salina o sPIF (1 mg/kg/día) durante 25 días mediante minibombas subcutáneas. Se evaluó la tolerancia a glucosa, los niveles de insulina y péptido C circulantes y la capacidad secretora de los islotes pancreáticos. Además, se utilizó la línea celular MIN-6 para comprobar el efecto de sPIF in vitro sobre la GSIS y la actividad de IDE. Se comprobó también el efecto de sPIF sobre la GSIS en islotes humanos.

**Resultados:** Los animales obesos tratados con sPIF mostraron mejor tolerancia a la glucosa y un aumento significativo de insulina y péptido-C en circulación, sin cambios en el aclaramiento. Los islotes pancreáticos de animales obesos tratados con sPIF recuperaron la capacidad de secretar

insulina en respuesta a alta glucosa. Además, las células MIN-6 mostraron una GSIS aumentada y un aumento significativo de la actividad de IDE. También se observó aumento en la GSIS de islotes humanos.

**Conclusiones:** sPIF es capaz de recuperar la respuesta secretora de las células beta pancreáticas en un ambiente metabólico adverso *in vitro* e *in vivo*. Este efecto está mediado por un aumento de la actividad de IDE. Por tanto, nuestro trabajo muestra el valor terapéutico de sPIF, y el de IDE como potencial diana terapéutica para el tratamiento de la DT2.