



## P-005 - LA EXPOSICIÓN A IFN $\alpha$ ; AFECTA NEGATIVAMENTE A LA SEÑAL DE Ca $^{2+}$ INTRACELULAR Y A LA SECRECIÓN HORMONAL EN CÉLULAS ALFA Y BETA PANCREÁTICAS

A.A. Pérez-Serna<sup>a,b</sup>, D. Guzmán-Llorens<sup>a</sup>, R.S. dos Santos<sup>a,b</sup> y L. Marroquí<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Instituto de Investigación, Desarrollo e Innovación en Biotecnología Sanitaria de Elche (IDiBE), Universidad Miguel Hernández, Elche, España. <sup>b</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** La diabetes tipo 1 (DT1) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la pérdida progresiva de células beta. Durante la progresión de la enfermedad, las células alfa y beta pancreáticas están expuestas a los mismos estímulos de estrés, como los interferones tipo 1 (IFN) y otras citocinas. Sin embargo, el sistema inmune solo elimina las células beta, mientras que las células alfa sobreviven. Dado que IFN $\alpha$  es un mediador importante de las primeras etapas de la insulinitis y un factor impulsor en el desarrollo de la DT1, nuestro objetivo fue caracterizar las alteraciones inducidas por el IFN $\alpha$  en la función de las células alfa y beta durante las primeras etapas de la respuesta proinflamatoria de la DT1.

**Material y métodos:** Tanto los modelos *in vitro* (células alfaTC1-9 y MIN6) como *ex vivo* (islotos pancreáticos y células dispersadas de islotos de ratones GLU-VENUS machos y hembras) se expusieron a 1.000 U/ml de IFN $\alpha$  durante 24 h. La señalización de Ca $^{2+}$  intracelular se analizó utilizando FURA-2/AM en concentraciones de glucosa estimuladoras y no estimuladoras, así como un estímulo de respuesta máxima para cada modelo (KCl e IBMX). La secreción de glucagón e insulina se determinó mediante ELISA. Para la secreción de glucagón en células alfaTC1-9 se incluyó una condición adicional, glucosa baja + insulina. La viabilidad celular se evaluó mediante tinción con Hoechst/yoduro de propidio.

**Resultados:** En las células MIN6, IFN $\alpha$  redujo la respuesta de Ca $^{2+}$  a glucosa y KCl sin afectar la secreción de insulina. Las células alfaTC1-9 tratadas con IFN $\alpha$  presentaron una respuesta oscilatoria de Ca $^{2+}$  reducida frente a todos los estímulos y una pérdida de la inhibición inducida por niveles altos de glucosa. Además, la inhibición de la secreción de glucagón promovida por niveles elevados de glucosa o insulina se redujo tras el tratamiento con IFN $\alpha$ . Al igual que en las células MIN6, IFN $\alpha$  disminuyó la respuesta de Ca $^{2+}$  a glucosa y KCl en los islotos primarios de machos y hembras, mientras que, la secreción de insulina en respuesta a altas concentraciones de glucosa se vio reducida en ambos sexos. La inhibición de la secreción de glucagón inducida por niveles altos de glucosa se vio reducida en los islotos tratados con IFN $\alpha$  de ambos sexos. Es de destacar que el IFN $\alpha$  no afectó la apoptosis en ninguno de nuestros modelos.

**Conclusiones:** Nuestros hallazgos sugieren que la exposición a IFN $\alpha$ ; afecta negativamente las respuestas fisiológicas a la glucosa en las células alfa y beta pancreáticas, afectando tanto a la señalización de Ca<sup>2+</sup> como a la secreción de hormonas en ambos tipos celulares.

Este proyecto ha recibido el apoyo de la Agencia Estatal de Investigación (PID2020-117569RA-I00) y Ayuda para incentivar la Consolidación Investigadora CNS2022-135505 por MCIN/AEI/10.13039/501100011033.