



# Avances en Diabetología



## P-024. - UNA APROXIMACIÓN EXPERIMENTAL UTILIZANDO UN MODELO DE XENOTRASPLANTE DE RATÓN CON UN INSULINOMA DE RATA: ¿ES POSIBLE CUANTIFICAR LA MASA DE CÉLULAS BETA MEDIANTE MICROPET CON <sup>11</sup>C-DTBZ?

M. Barajas, M. Collantes, S. Rodríguez, M. Eca, G. Quincoces, F. Prósper e I. Peñuelas

Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

### Resumen

**Introducción:** La diabetes mellitus se asocia con la pérdida funcional de la masa de células  $\beta$  (BCM). La mayoría de los esfuerzos terapéuticos en este campo se han centrado en su preservación. En este sentido, sería de gran interés contar con biomarcadores que permitieran cuantificar de manera precisa la BCM. Los ligandos de VMAT2 basados en tetrabenazina han recibido gran interés, aunque recientemente se ha planteado una gran controversia sobre su utilidad.

**Objetivos:** Con el objeto de intentar cuantificar la BCM con PET y <sup>11</sup>C-(+)- $\alpha$ -dihidrotetrabenazina (<sup>11</sup>C-DTBZ) nos basamos en un modelo de xenoinjerto de insulinoma de rata implantado subcutáneamente en ratones Balb/c-inmunodeficientes (nude) para estudiar la relación entre imágenes <sup>11</sup>C-DTBZ-MicroPET obtenidas *in-vivo*, autorradiografía con <sup>11</sup>C-DTBZ *ex-vivo*, marcadores metabólicos, moleculares e inmunohistoquímicos que estuvieran diferencialmente expresados en los tumores generados.

**Material y métodos:** Se implantaron subcutáneamente  $10^5$  células RIN en ratones Balb/c nude (n = 8). El tamaño del tumor así como las glucemias se determinaron 3 veces por semana. Los niveles de péptido-C de rata se midieron al sacrificio para demostrar la producción de insulina de rata. El PET con <sup>11</sup>C-DTBZ se realizó a las 3 y 4 semanas post-implante de las células RIN y se comparó con los estudios <sup>18</sup>FDG y <sup>18</sup>FDOPA en los mismos ratones. Además, realizamos una autorradiografía *ex-vivo* con <sup>11</sup>C-DTBZ en los tumores obtenidos. La expresión de VMAT2 se midió por western-blot (WB) e inmunohistoquímica, tanto en muestras tumorales como en las células RIN en el cultivo original.

**Resultados:** Después de 15-20 días tras la implantación de las células RIN se observaron tumores de más de 120 mm<sup>3</sup> en todos los ratones. La producción de insulina de rata funcional (derivada de RIN) en ratones Balb/c-nude se evidenció mediante la disminución sustancial de la glucemia (< 50 mg/dl, 4 semanas después del implante), así como la medición de los niveles péptido-C de rata (7,28  $\pm$  2,65 ng/ml) en las muestras de suero de los ratones. Las imágenes MicroPET con <sup>11</sup>C-DTBZ o <sup>18</sup>FDG fueron negativas, pudiendo ser sólo evidenciados con <sup>18</sup>FDOPA aquellos tumores que mostraron mayor tamaño. Detectamos la expresión de VMAT2 mediante WB e IHQ en los tumores explantados, mostrando sin embargo niveles menores que las células RIN originales. Los resultados obtenidos mediante autorradiografía con <sup>11</sup>C-DTBZ en los tumores explantados resultaron ser

negativos, corroborando los datos obtenidos por microPET.

**Conclusiones:** A pesar de que la línea celular de insulinoma de rata RIN ha demostrado ser completamente funcional, como lo demuestra la producción de insulina de rata junto con la disminución de la glucemia así como la expresión de VMAT2, lamentablemente en nuestras manos no parece factible el uso de  $^{11}\text{C}$ - DTBZ para la medición *in-vivo* de la BCM.