



Avances en Diabetología



O-016. - SIRT1 REGULA EL NIVEL DE ACETILACIÓN DE TSC2 MODULANDO MTORC1 EN LAS CÉLULAS β PANCREÁTICAS

A. García Aguilar, C. Guillén y M. Benito de las Heras

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Madrid.

Resumen

Introducción: La diabetes tipo 2 es una enfermedad de desarrollo lento, que se caracteriza por varias etapas progresivas (resistencia a la acción de la insulina, hiperplasia e hiperinsulinemia). Estos eventos caracterizan una fase denominada pre-diabética, que puede durar entre 15 y 20 años. Sin embargo, llega un momento en el que se produce la pérdida de la viabilidad las células β pancreáticas. Los mecanismos moleculares por los que las células β comienzan a fallar se desconocen actualmente. Por ello, es esencial identificar las vías de señalización que nos lleven a entender cómo llevan a cabo y qué factores favorecen su proliferación y, por otro lado, qué factores median el fracaso y muerte de las mismas, desencadenando la diabetes tipo 2.

Material y métodos: Hemos utilizado diferentes líneas de células β y no β pancreáticas para el análisis del nivel de acetilación de TSC2. Se ha realizado la inmunoprecipitación de la proteína endógena o de la sobreexpresada y se ha hibridado con el anticuerpo que detecta todas las lisinas acetiladas. Para determinar la proliferación hemos realizado citometría de flujo y cristal violeta. Hemos realizado silenciamiento de distintas proteínas mediante la infección lentiviral y selección con el antibiótico indicado durante al menos 15 días.

Resultados: Hemos observado que la proteína TSC2 es capaz de ver modificada su actividad en función del grado de acetilación que presente. Nuestros datos indican que un inductor de SIRT1, como el resveratrol, favorece la desacetilación de TSC2, implicando un bloqueo en la activación de mTORC1 y, al mismo tiempo, favoreciendo una inducción de la autofagia. Por otro lado, un inhibidor alostérico de SIRT1, como la nicotinamida, es capaz de estimular el complejo mTORC1 y de regular negativamente la autofagia. Además, la nicotinamida favorece la proliferación celular. Sin embargo, el resveratrol bloquea la proliferación. La eliminación o inhibición de SIRT1 provoca una hiperacetilación de TSC2, la cual no es modulable por parte del resveratrol.

Conclusiones: La modulación positiva de SIRT1 es capaz de disminuir la ruta mTORC1, la cual se encuentra hiperactivada en diabéticos de tipo 2, mediante la modulación del grado de acetilación de la proteína TSC2. Entender los mecanismos subyacentes que controlan la viabilidad de las células β pueden ayudarnos a la identificación de nuevas dianas terapéuticas y a la generación de nuevos tratamientos farmacológicos y estrategias preventivas dirigidos a la estimulación de los mecanismos de defensa de la célula β ante el estrés, los cuales puedan retrasar o detener la progresión a la diabetes tipo 2.