



## O-010 - EL TRATAMIENTO CON LA CHAPERONA QUÍMICA 4-FENILBUTIRATO MEJORA EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA Y PREVIENE LA FORMACIÓN DE DEPÓSITOS DE AMILOIDE EN UN MODELO DE RATÓN QUE EXPRESA LA AMILINA HUMANA

S. de Pablo, J. Montané, C. Castaño, J. Rodríguez-Comas, G. Alcarraz-Vizán, J.M. Servitja y A. Novials

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** La disfunción de la célula  $\beta$  pancreática en la diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) puede ser causada por diversos factores, entre los cuales destaca el mal plegamiento y la agregación de la proteína humana amilina o *islet amyloid polypeptide* (hIAPP). Previamente se ha demostrado que el tratamiento con la chaperona química 4-fenilbutirato (PBA) alivia el estrés de retículo endoplásmico y mejora la función secretora de insulina de las células  $\beta$  pancreáticas INS1E que expresan el péptido hIAPP. El objetivo de este estudio es determinar si el tratamiento *in vivo* con PBA es capaz de mejorar la disfunción de la célula  $\beta$  y prevenir la formación de depósitos de amiloide en un modelo de ratón transgénico que expresa el péptido hIAPP.

**Material y métodos:** Ratones obesos y resistentes a la insulina A<sup>vy</sup>-hIAPP de 8 semanas se trataron con PBA disuelto en agua (1 g/kg/día) durante 12 semanas. Se realizaron tests de tolerancia a la glucosa antes y después del tratamiento. Los niveles de insulina en plasma se determinaron mediante ELISA. Después del sacrificio, se estudiaron los depósitos de amiloide mediante técnicas inmunohistoquímicas y tinción con tioflavina S.

**Resultados:** Previo al tratamiento los ratones A<sup>vy</sup>-hIAPP presentaban intolerancia a la glucosa, así como glucemias en ayuno superiores a las de un animal control. Después de 12 semanas, el tratamiento con PBA fue capaz de mejorar la severa hiperglucemia e hiperinsulinemia en ayuno de los ratones A<sup>vy</sup>-hIAPP, así como la tolerancia a la glucosa. Finalmente, también se observó una importante disminución de la severidad ( $25,24 \pm 1,28$  vs  $9,00 \pm 0,88$ ) y la prevalencia ( $80,18 \pm 7,49$  vs  $52,42 \pm 4,06$ ) de los depósitos de amiloide en los islotes pancreáticos de los animales A<sup>vy</sup>-hIAPP tratados con PBA.

**Conclusiones:** Estos resultados indican que el tratamiento con PBA podría ser una estrategia terapéutica para prevenir la disfunción de la célula  $\beta$  y la formación de depósitos de amiloide asociados con la DM2.

Financiado por: FIS (PI14/00447), 2014\_SGR\_520 y CIBERDEM.