



Endocrinología, Diabetes y Nutrición



O-014 - EL INHIBIDOR DE PROTEASAS ALFA1-ANTITRIPSINA PROTEGE A LAS CÉLULAS SS PANCREÁTICAS EN UN MODELO DE DIABETES TIPO 2 INDUCIDA POR LA AMILINA HUMANA

J. Rodríguez-Comas^a, J. Moreno-Vedia^a, M. Obach^a, R. Horrillo^b, A. Mestre^b, A. Novials^c y J.M. Servitja^c

^aIDIBAPS, Barcelona. ^bGrifols Bioscience Research Group, Barcelona. ^cIDIBAPS - CIBERDEM, Barcelona.

Resumen

Objetivos: La agregación de la amilina o IAPP (*islet amyloid polypeptide*) humano (hIAPP) se ha asociado con la muerte de las células β en la diabetes tipo 2 (DM2). Su sobreexpresión en animales transgénicos induce inflamación y disfunción del islote pancreático. La alfa1-antitripsina (AAT) es un inhibidor de proteasas presente en la sangre que actúa como molécula anti-inflamatoria. El objetivo del presente estudio fue investigar el efecto de la AAT en la protección del islote pancreático afectado por la amilina humana.

Material y métodos: Animales transgénicos que sobreexpresan hIAPP (Tg-hIAPP) fueron tratados intraperitonealmente con AAT (2-6 mg/ratón) durante 10 semanas, realizando ensayos de tolerancia a la glucosa a lo largo del tratamiento. La expresión génica en los islotes pancreáticos se analizó por PCR cuantitativa. La apoptosis fue determinada por inmunotinción de caspasa-3 y los depósitos de amiloide mediante tinción de tioflavina. Células disociadas de islote se co-cultivaron con macrófagos peritoneales de ratón. Los niveles de insulina y IL-1 β se determinaron por ELISA.

Resultados: En primer lugar exploramos los efectos de la administración de AAT en ratones Tg-hIAPP que presentan una clara intolerancia a la glucosa a las 12 semanas de edad. El tratamiento con AAT mejoró tanto la intolerancia como la secreción de insulina, deteriorada en los animales transgénicos. Para determinar el efecto de la AAT sobre la disfunción de la célula β producida por IAPP endógeno, analizamos islotes transgénicos cultivados a 16 mM de glucosa durante 2 días. Observamos una reducción de un 83,2% en la formación de depósitos de amiloide y de un 25,5% en la apoptosis de los islotes tratados con AAT. Además, la AAT redujo en un 79,4% la apoptosis inducida por citoquinas, disminuyó la activación de genes de estrés y recuperó la expresión de marcadores de célula β tales como *MafA* y *Pdx1*. Un efecto similar fue observado con la eliminación de macrófagos mediante clodronato, indicando que los macrófagos residentes son necesarios para inducir la acción de las citoquinas. En consonancia con estos datos, observamos que los macrófagos son necesarios para la acción citotóxica de IAPP exógeno mediante un co-cultivo de macrófagos y células disociadas de islote y que la AAT es capaz de proteger a las células β de la acción del IAPP sin alterar la secreción de IL-1 β por parte de los macrófagos.

Conclusiones: Estos resultados demuestran que el tratamiento con AAT mejora la homeostasis de la glucosa en animales que sobreexpresan amilina humana, protegiendo directamente las células β pancreáticas. Esto sugiere que el tratamiento con AAT podría ser una estrategia terapéutica para

recuperar la función del islote pancreático en la DM2.

Financiación: Instituto de Salud Carlos III (PI14/00447 y PI17/00879), Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER; Unión Europea, Una manera de hacer Europa).