



Endocrinología, Diabetes y Nutrición



O-013 - HETEROTOPIA PANCREÁTICA EN RATONES DEFICIENTES EN GATA4

A. Rojas González^a, E.D.P. Rodríguez Seguel^a, L. Villamayor Coronado^a, F. Martín Bermudo^a y D. Cano González^b

^aCABIMER, Sevilla. ^bInstituto de Biomedicina de Sevilla (IbIS), Sevilla.

Resumen

Introducción: Estudios previos realizados en ratones quiméricos con células deficientes en GATA4 mostró que las células gástricas epiteliales deficientes en este factor de transcripción presentaban defectos en diferenciación. En estos estudios no está claro si los defectos en la diferenciación glandular reflejan un papel *cell-autonomous* de GATA4.

Objetivos: Estudiar la contribución de GATA4 en la diferenciación y maduración del epitelio gástrico inactivando condicionalmente *Gata4* en este dominio usando la tecnología *Cre/loxP*.

Material y métodos: Para ello hemos usado ratones *Gata4* floxeados cruzados con la línea *Pdx1-Cre*(Ref) para generar los mutantes condicionales *Gata4* (*Gata4KO*). La línea *Pdx1-Cre* expresa la recombinasa Cre desde el estadio embrionario 10,5 en los progenitores pancreáticos, en las células del epitelio glandular del estómago y en la parte proximal del duodeno.

Resultados: Como describimos en estudios previos de nuestro grupo, la inactivación de *Gata4* en los progenitores no tiene un impacto en la formación del páncreas. Sin embargo, el análisis del epitelio gástrico de los ratones *Gata4KO* reveló defectos morfológicos en la formación de las glándulas gástricas con invaginaciones hacia la capa subserosa del estómago que son evidentes desde los 17,5 días de desarrollo embrionario. El epitelio gástrico aberrante expresa marcadores pancreáticos tales como HNF1b e insulina y reacciona con la lectina DBA. Estudios morfológicos en estadios adultos de los ratones *Gata4KO* muestran la presencia de tejido pancreático ectópico localizado en el antrum del estómago y en parte proximal del duodeno. El análisis de inmunofluorescencia mostró que el páncreas ectópico presenta células acinares, ductales y pequeños clústeres de células endocrinas bien diferenciadas. Para determinar el origen de las células pancreáticas ectópicas, realizamos la inactivación de *Gata4* única y específicamente en los progenitores pancreáticos usando la línea *p48-Cre*. El análisis histológico y de inmunohistoquímica de los ratones *Gata4^{fllox/fllox}; p48-Cre* mostró un epitelio glandular similar a la de los ratones control y con células glandulares bien diferenciadas. Más aún, no se observó tejido pancreático fuera de su localización normal.

Conclusiones: Estos resultados sugieren que el origen de la heterotopia pancreática en ausencia de GATA4 probablemente sea debida a un cambio en la identidad del epitelio gástrico más que a la migración de células pancreáticas a través del tubo primitivo del endodermo durante la organogénesis. La prevalencia de la heterotopia pancreática en la población es difícil de determinar porque en la mayoría de los casos es asintomática y es encontrada en biopsias post-mortem. Sin

embargo, en otras situaciones puede derivar en cáncer gástrico. Hasta la fecha no se conocen mutaciones en genes que sean responsables de heterotopia pancreática. Este trabajo pudiera servir como punto inicial para la identificación de tejido pancreático fuera de su posición normal en pacientes que llevan mutaciones en *GATA4*.