



## O-054 - WISP1 ES UN FACTOR CIRCULANTE QUE ESTIMULA LA PROLIFERACIÓN DE LAS CÉLULAS $\beta$ PANCREÁTICAS IN VIVO

R. Fernández-Ruiz<sup>a,b</sup>, A. García<sup>a,b</sup>, Y. Esteban<sup>a,b</sup>, J. Mir<sup>a,c</sup>, B. Serra Navarro<sup>a,c</sup>, M. Fontcuberta-Pi Sunyer<sup>d</sup>, C. Broca<sup>d</sup>, M. Armanet<sup>d</sup>, A. Wojtuszczyñ<sup>d,h</sup>, M.F. Young<sup>e</sup>, J. Vidal<sup>b,f</sup>, R. Gomis<sup>a,b,c,f,g</sup> y Rosa Gasá<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Diabetes and Obesity Research Laboratory, August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute (IDIBAPS), Barcelona. <sup>b</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). <sup>c</sup>Universidad de Barcelona, Barcelona. <sup>d</sup>CHU Montpellier, Laboratory of Cell Therapy for Diabetes (LTCD), Hospital St-Eloi, Montpellier. <sup>e</sup>Molecular Biology of Bones and Teeth Section, NIDCR, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland. <sup>f</sup>Universitat Oberta de Catalunya (UOC), Barcelona. <sup>g</sup>Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona. <sup>h</sup>Service of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Lausanne University Hospital, Lausanne.

### Resumen

**Objetivos:** Uno de los principales objetivos en el campo de la diabetes, es encontrar mecanismos que permitan expandir la masa de células  $\beta$  productoras de insulina con el fin de detener o retrasar la aparición de la enfermedad. La activación de la replicación de la célula  $\beta$  adulta se postula como un posible abordaje, aunque se sabe que la actividad replicativa de dichas células decae con la edad, en parte debido a cambios en el entorno sistémico. Nuestra hipótesis de trabajo es que la disminución de factores circulantes característicos de la etapa posnatal podría contribuir a la reducción de la actividad proliferativa de las células  $\beta$ .

**Métodos y resultados:** Hemos observado un incremento significativo en la replicación de la célula  $\beta$  adulta trasplantada en receptores lactantes en comparación con receptores adultos ( $3,49\% \pm 0,376$  comparado con  $1,42\% \pm 0,346$  en adulto;  $p < 0,005$ ), indicando de esta forma que la célula  $\beta$  adulta es capaz de responder a alguno de los factores circulantes característicos de este periodo postnatal temprano. Usando arrays comerciales con anticuerpos específicos, identificamos Wisp1 como uno de los factores circulantes altamente expresado en el suero de ratones lactantes, que luego decae con la edad. La replicación de las células  $\beta$  adultas trasplantadas en animales lactantes genoculados para Wisp1, es significativamente menor que en animales control (un 50% de reducción), corroborando el papel mitogénico de Wisp1 sobre la célula  $\beta$ . Asimismo, mediante la inyección en la vena de la cola de partículas adenovirales recombinantes que codifican para la isoforma humana de WISP1 (ad-hWISP1), hemos sobreexpresado dicha proteína en la circulación de ratones C57BL6/J adultos. En estos animales se observa una mayor replicación de las células  $\beta$  a los 7 días de la infección, así como un incremento significativo de la masa  $\beta$  a los 14 días. Efectos similares se consiguieron en un modelo de diabetes inducida por estreptozotocina, con un incremento significativo tanto en la replicación de las células  $\beta$  como en su masa, junto con una tendencia a aumentar los niveles circulantes de insulina ( $1,468 \pm 0,236$ , sobre ad- $\beta$ Gal;  $p = 0,007$ ). Finalmente mostramos cómo Wisp1 es capaz de inducir in vitro la replicación de la célula  $\beta$  adulta, tanto murina como humana, y que para ello utiliza la activación de la proteína AKT, descrita como un

importante mediador de la replicación de la célula  $\beta$  en respuesta a diferentes estímulos.

**Conclusiones:** En resumen, nuestro estudio identifica Wisp1 como inductor de replicación en la célula  $\beta$  adulta, aportando evidencias que indican que el estudio de factores circulantes característicos de estadios jóvenes podría usarse como estrategia para expandir la masa de células  $\beta$  adulta.

Financiación: PI13/01500 y PI16/00774 integrado en el Plan Estatal de I+D+I y co-financiado por el ISCIII-Subdirección General de Evaluación y Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER-"A way to build Europe") -2014SGR659 de la Generalitat de Catalunya.

CIBERDEM (Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas) es una iniciativa Instituto de Salud Carlos III.

Ayuda SED a Proyectos de Investigación Básica en Diabetes dirigidos por jóvenes investigadores 2017-2018.