



P-077 - SOBREEXPRESIÓN DE BCL-XL COMO ESTRATEGIA PARA PROTEGER A LAS CÉLULAS BETA PANCREÁTICAS DE LA APOPTOSIS INDUCIDA POR CITOQUINAS PROINFLAMATORIAS EN LA DIABETES TIPO 1

A.A. Pérez-Serna^{a,b}, R.S. dos Santos^{a,b}, R.M. Medina-Galí^{a,b} y L. Marroquí^{a,b}

^aInstituto de Investigación, Desarrollo e Innovación en Biotecnología Sanitaria de Elche (IDiBE), Universidad Miguel Hernández, Elche. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Barcelona.

Resumen

Introducción: La diabetes tipo 1 es una enfermedad crónica caracterizada por un ataque autoinmune a las células beta pancreáticas. En el transcurso de la enfermedad, las células alfa pancreáticas están expuestas al mismo ambiente proinflamatorio, pero mientras que éstas sobreviven, la masa de células beta se pierde progresivamente. Entre los mecanismos mediante los cuales las células alfa sobreviven a los estímulos proapoptóticos (ej: citoquinas proinflamatorias) está una mayor expresión de la proteína antiapoptótica BCL-XL. En este trabajo, proponemos la sobreexpresión de BCL-XL en células beta como una posible terapia para aumentar la protección de las células beta en presencia de citoquinas proinflamatorias.

Material y métodos: Se sobreexpresó la proteína BCL-XL en dos líneas celulares de células beta, INS-1E (rata) y EndoC-βH1 (humanas), mediante un vector adenoviral (adBCL-XL). La expresión de BCL-XL en células infectadas con el vector se evaluó mediante inmunofluorescencia y western blot. La viabilidad celular se evaluó mediante tinción con Hoechst y yoduro de propidio, en presencia o ausencia de un cóctel de citoquinas proinflamatorias (IL-1β + IFN-γ). La función de las células beta se analizó mediante señalización de Ca²⁺ intracelular usando la sonda sensible al Ca²⁺ FURA-2, y la secreción y contenido de insulina mediante ELISA. Se analizó la expresión de genes de identidad en la célula beta y genes de respuesta a estrés mediante RT-qPCR.

Resultados: La sobreexpresión de BCL-XL protegió de la apoptosis inducida por el cóctel de citoquinas en ambos modelos de célula beta. En las células INS-1E, la sobreexpresión de BCL-XL redujo la señal de Ca²⁺ intracelular en respuesta a 20 mM glucosa, así como la secreción de insulina en respuesta a glucosa y a forskolina. Por otro lado, no se encontraron cambios en la señal de Ca²⁺ intracelular ni la secreción o el contenido de insulina en las células EndoC-βH1. Además, la expresión génica no mostró diferencias en los genes de identidad de la célula beta en EndoC-βH1, aunque sí redujo la expresión de genes de respuesta a estrés de retículo endoplásmico, como *XBP1s*.

Conclusiones: Estos hallazgos sugieren que la sobreexpresión de la proteína antiapoptótica BCL-XL es una estrategia eficaz para proteger a las células beta de la apoptosis inducida por citoquinas proinflamatorias, sin afectar a su función o a la expresión de genes de identidad de las células beta humanas.