



## P-002 - LA SUPERPRODUCCIÓN DEL FACTOR INDUCIBLE POR HIPOXIA HIF-2 AFECTA A LA FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS BETA PANCREÁTICAS

D. Cano González<sup>a</sup>, A. Barroso Romero<sup>a</sup>, Á. Flores Martínez<sup>a</sup>, A. Calderón Villalba<sup>a</sup> y A.I. Rojas González<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla, España. <sup>b</sup>Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa-CABIMER, Universidad Pablo de Olavide, Universidad de Sevilla, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Sevilla, España.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** Los factores de transcripción HIF (*hypoxia inducible factor*) son los principales efectores de la respuesta a la hipoxia a nivel celular activando genes implicados en una variedad de funciones biológicas. Se han identificado tres tipos de subunidades alfa de HIF, HIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$  y HIF-3 $\alpha$ , siendo HIF1 $\alpha$  y HIF2 $\alpha$  las más estudiadas. Se ha descrito que HIF2 $\alpha$  se activa en células beta pancreáticas durante la diabetes, lo que sugiere un papel causal de este factor en la progresión de la diabetes. Nuestro objetivo es evaluar directamente esta hipótesis activando HIF2 $\alpha$  en células beta mediante métodos genéticos en ratones.

**Material y métodos:** Hemos activado específicamente HIF2 $\alpha$  en células beta en ratones mediante la tecnología *Cre/Lox* (ratones *Ins-Cre;HIF2dPA*). Hemos analizado las células beta de estos ratones mediante técnicas de histología, inmunohistoquímica y biología molecular.

**Resultados:** Los ratones *Ins-Cre;HIF2dPA* adultos desarrollan una clara intolerancia a glucosa que es causada por un defecto en la secreción de insulina en respuesta a glucosa. Los islotes de Langerhans de estos ratones no muestran anomalías morfológicas aparentes, pero el área total de células beta está disminuida. Mediante análisis de *microarrays* hemos podido determinar que la sobreactivación de HIF2 $\alpha$  causa cambios en la expresión de genes implicados en glucólisis, vascularización, así como varias rutas de señalización importantes en la función de las células beta. Sorprendentemente, las células beta de los ratones *Ins-Cre;HIF2dPA* expresan marcadores característicos de células pancreáticas inmaduras.

**Conclusiones:** La sobreactivación de HIF-2 $\alpha$  afecta negativamente a la función de la célula beta impidiendo una respuesta adecuada a las concentraciones elevadas de glucosa.

Este estudio ha sido financiado con un proyecto del Programa Estatal de I+D+i Orientada a los Retos de la Sociedad del Ministerio de Ciencia e Innovación (PID2020-120095RB-I00/AEI/10,13039/501100011033).