Endocrinol Nutr. 2017;64(Espec Cong 1):1

Endocrinología, Diabetes y Nutrición

P-041 - IDENTIFICACIÓN DEL *NEGR1* COMO GEN REGULADO EN FUNCIÓN DE LA EDAD EN ISLOTES PANCREÁTICOS CON IMPLICACIONES EN LA HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA

J. Mir Coll[a], R. Fernández Ruiz[b], E. González Ruano[b], Y. Esteban[b], A. García[b], R. Gomis[c] y R. Gasa[b]

[a]Universitat de Barcelona, IDIBAPS, Barcelona. [b]Ciberdem, IDIBAPS, Barcelona. [c]Ciberdem, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Hospital Clínic, Barcelona.

Resumen

Objetivos: La comprensión de los mecanismos reguladores de la proliferación en la célula beta es vital en la búsqueda de una terapia enfocada a la regeneración de la masa beta celular perdida en los pacientes diabéticos. La tasa de replicación de las células beta alcanza su máximo durante la etapa postnatal, y se va reduciendo progresivamente hasta una proliferación prácticamente indetectable en organismos adultos. El objetivo de este estudio es la identificación de factores involucrados en la regulación de las diferentes tasas de replicación observadas a diferentes edades.

Material y métodos: Analizamos la expresión génica en islotes pancreáticos aislados de ratones C57B/6J de 2, 4 y 20 semanas de edad mediante *Affymetrix GeneChip HT MG-430 PM Array*. La expresión de RNA fue validada mediante qPCR. Obtuvimos ratones *knockout* del gen *Negr1* (*Negr1* KO) y llevamos a cabo test de tolerancia a la glucosa y tests de resistencia a la insulina mediante inyección intraperitoneal. Analizamos histológicamente las masas celulares alfa y beta. La tasa de proliferación de la célula beta fue cuantificada mediante tinción inmunoflurescente de *Ki67*.

Resultados: Identificamos 2.222 genes diferencialmente expresados entre islotes de 2 y 4 semanas, 531 genes entre islotes de 4 y 20 semanas, y 3.426 genes entre islotes de 2 y 20 semanas. Los marcadores de proliferación *Ki67* y *Pcna* estaban altamente expresados en los islotes de 2 semanas y su expresión se reducía gradualmente a las 4 y a las 20 semanas. Observamos que *Neuronal growth regulator 1* (*Negr1*) seguía un patrón de expresión opuesto al de los dos marcadores de proliferación, incrementándose su expresión paulatinamente con la edad. Negr1 es una proteína asociada a las balsas lipídicas de la membrana plasmática que reduce la proliferación celular y comúnmente se encuentra a bajos niveles en varios tipos de cáncer. Sorprendentemente, a las 2 semanas de edad, los ratones *Negr1* KO presentan una tendencia a una menor masa celular beta ($p = 0,07$) y alfa ($p = 0,11$) con unas tasas de proliferación más bajas en célula beta ($p = 0,18$), aunque no de manera estadísticamente significativa. Además, a las 8 semanas de edad, los ratones *Negr1* KO muestran una peor tolerancia a la glucosa sin alteraciones en la sensibilidad a la insulina.

Conclusiones: La expresión de Negr1 incrementa con la edad en islotes pancreáticos de ratón. Los ratones *Negr1* KO revelan un leve fenotipo a las 2 semanas de edad con alteraciones en la masa celular beta así como en las tasas de proliferación. A las 8 semanas estos ratones son intolerantes a la glucosa. Será necesario examinar la masa celular beta en edades más avanzadas para determinar

si *Negr1* está implicado en la regulación de la proliferación de las células beta e investigar el origen de la intolerancia a la glucosa.

2530-0164 © 2017 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.