



Avances en Diabetología



O-015. - LA SOBREEXPRESIÓN DEL LOCUS *INK4/ARF* DISMINUYE LA INFLAMACIÓN Y RESTABLECE LA HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA EN RATONES CON DEFICIENCIA PARCIAL EN EL GEN *IRS2*

A. Herrero^a, A. Vinué^a, I. Andrés-Blasco^a, D. Burks^b y H. González-Navarro^a

^aInstituto de Investigación Sanitaria. Valencia. ^bCentro de Investigación Príncipe Felipe. Valencia.

Resumen

Objetivos: Investigar si un aumento en la dosis génica del locus *Ink4/Arf* ejerce un papel protector frente al desajuste del metabolismo glucémico en ratones con inactivación parcial del gen *Irs2* (*Irs2*^{+/-}) ya que estudios previos muestran que un aumento en la expresión del locus *Ink4/Arf* en ratones silvestres (*WT*) protege frente a desajustes del metabolismo de la glucosa y la resistencia a la insulina (RI) asociados a la edad.

Material y métodos: Para el estudio se utilizaron ratones *WT*, *Irs2*^{+/-} y ratones con una copia extra del locus *Ink4/Arf*, *Irs2*^{+/-}-*SuperInk4/Arf*, de un año de edad. En dichos ratones se analizó la tolerancia a la glucosa, la sensibilidad a la insulina, la inflamación sistémica, la esteatosis hepática y la señalización de la insulina *in vivo*.

Resultados: Los ratones *Irs2*^{+/-}-*SuperInk4/Arf*, mostraron una mejora en la tolerancia a la glucosa y en la sensibilidad a la insulina en comparación con los ratones *Irs2*^{+/-}. Por el contrario, estos últimos desarrollaron intolerancia a la glucosa y RI en comparación con ratones *WT*. Además, en los ratones *Irs2*^{+/-} se observó un aumento en la esteatosis hepática, un fenotipo proinflamatorio en los macrófagos, un aumento en el subtipo de monocitos circulantes proinflamatorios Ly6C^{hi} y en el porcentaje de los linfocitos T activados CD4⁺ y CD8⁺ y en los niveles circulantes de las citoquinas proinflamatorias MCP1 y TNF- α . En los ratones *Irs2*^{+/-}-*SuperInk4/Arf*, tanto la esteatosis como los parámetros inflamatorios fueron significativamente inferiores y similares a los de los ratones *WT*. El análisis de la señalización de la insulina demostró una disminución en la activación de la vía IRS/AKT en los ratones *Irs2*^{+/-} aunque dicha señalización fue restablecida en los ratones *Irs2*^{+/-}-*SuperInk4/Arf* los cuales mostraron niveles de activación similares a los ratones *WT*. El tratamiento *in vivo* de los ratones *Irs2*^{+/-}-*SuperInk4/Arf* con TNF- α disminuyó de manera significativa la señalización canónica de la insulina mediada por IRS/AKT y aumentó la vía de estrés SAPK/JNK-phosphoSer307IRS1 sugiriendo que los niveles de citoquinas pueden modular la homeostasis de la glucosa mediante cambios en estas vías de señalización.

Conclusiones: Estos estudios demuestran que un aumento en la expresión del locus *Ink4/Arf* en ratones *Irs2*^{+/-} con RI restablece la homeostasis de la glucosa y disminuye la esteatosis hepática al disminuir la inflamación local y sistémica. Por lo que, estrategias farmacológicas destinadas a la expresión del locus *Ink4/Arf* pueden ser una opción terapéutica para disminuir la inflamación asociada a la RI y la diabetes.