



16 - LA INHIBICIÓN DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA 8/9 AFECTA NEGATIVAMENTE A LA DIFERENCIACIÓN DE LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES HUMANAS A ADIPOCITOS *IN VITRO*

B. Torrecillas Baena¹, V. Pulido Escribano¹, M. Camacho Cardeñosa¹, S. Ruiz Reyes¹, C. Mesa Morillo¹, M.Á. Gálvez Moreno² y A. Casado Díaz¹

¹GC17. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba. ²Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Resumen

Introducción: La familia de la dipeptidil peptidasa (DPP) 4 incluye cuatro enzimas, DPP4, DPP8, DPP9 y la proteína de activación de fibroblastos. La DPP4 es una exopeptidasa ubicua que regula varios procesos fisiológicos. Las incretinas GLP-1 y GIP son sustratos de la DPP4. La inhibición de la DPP4 por gliptinas se usa para el tratamiento de la diabetes tipo 2 como hipoglucemante. El envejecimiento y la diabetes potencian la diferenciación de las MSC a través del linaje adipogénico. Trabajos anteriores de nuestro grupo han demostrado que la vildagliptina inhibe la diferenciación osteogénica y adipogénica de las MSC *in vitro*. Sin embargo, la vildagliptina es un inhibidor de la DPP4 y con menor intensidad de la DPP8/9, por lo que su efecto puede conseguirse a través de cualquiera de estas dos peptidasas.

Métodos: Cultivos de MSC fueron inducidos a diferenciarse en adipocitos con 10 μ M de sitagliptina (inhibidor específico de DPP4), vildagliptina (inhibidor no específico de DPP4) y 1G244 (inhibidor específico de DPP8/9). Se hicieron ensayos de viabilidad y apoptosis. Además, se estudió la expresión de genes marcadores adipocíticos por qRT-PCR y se realizó la tinción Oil Red O.

Resultados: El 1G244 disminuye la viabilidad de las MSC y activa la apoptosis celular, mientras que las gliptinas no afectan. Sin embargo, en la diferenciación adipogénica no afecta ningún tratamiento. Además, en estas células la expresión génica de los genes adipocíticos es menor en los cultivos tratados con 1G244, seguidos de los tratados con vildagliptina. Estos resultados se pueden ver fenotípicamente, ya que en los cultivos tratados con 1G244, y seguidos de los cultivos con vildagliptina, la formación de vesículas de grasa disminuye.

Conclusiones: El tratamiento con vildagliptina y 1G244 disminuye la diferenciación adipogénica de las MSC. Esto sugiere que la DPP8/9 juega un papel importante en la viabilidad y diferenciación de las MSC.

Financiación: PI18/01659 ISCCIII.