

## O-021 - LA CHAPERONA TUDCA PREVIENE LA DISFUCIÓN DE LA CÉLULA ? Y LA FORMACIÓN DE DEPÓSITOS DE AMILOIDE EN ISLOTES PANCREÁTICOS QUE EXPRESAN AMILINA HUMANA

*S. de Pablo<sup>a</sup>, J. Montané<sup>a</sup>, M. Sánchez-Martínez<sup>b</sup>, A. Nonell-Canals<sup>b</sup>, L. Llorach-Pares<sup>b</sup>, J.M. Servitja<sup>a</sup> y A. Novials<sup>a</sup>*

<sup>a</sup>IDIBAPS, Barcelona. <sup>b</sup>Mind the Byte, Barcelona.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** Durante el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se produce una pérdida de masa y función de la célula ? pancreática causada, entre otros factores, por la agregación del polipéptido amiloide del islote (hIAPP) o amilina. Nuestros estudios recientes han demostrado que el uso de chaperonas como el ácido taurooursodesoxicólico (TUDCA) previenen la disfunción de la célula ? asociada al estrés de retículo endoplasmático (RE) en una línea celular que sobreexpresa amilina humana. El objetivo de este estudio fue determinar si el tratamiento con TUDCA es capaz de prevenir la disfunción de la célula ? y la formación de depósitos de amiloide en islotes pancreáticos de ratones que sobreexpresan el péptido de la amilina humana.

**Material y métodos:** Los islotes pancreáticos se aislaron de ratones que sobreexpresan la amilina humana y fueron tratados 24 horas con TUDCA (200 uM) en condiciones de alta glucosa (16,7 mM) y ácido palmítico (400 uM). La función del islote se determinó mediante un test de secreción de insulina estimulada por glucosa (GSIS). Los niveles de insulina se determinaron mediante ELISA. Para estudiar la formación de depósitos de amiloide los islotes fueron cultivados durante 7 días en alta glucosa y, posteriormente, teñidos con tioflavina S. La muerte celular se determinó mediante inmunotinción de caspasa 3 activa. Los análisis computacionales sobre la capacidad del TUDCA de unirse a la amilina humana se realizaron mediante metodologías de docking y dinámicas moleculares (DM), junto con la estimación de la energía libre de binding mediante métodos de Molecular Mechanics/Generalized Born Surface Area (MM/GBSA).

**Resultados:** Se observó como el tratamiento con alta glucosa y ácido palmítico en islotes que sobreexpresan la amilina humana reduce la secreción de insulina estimulada por glucosa e induce la muerte celular. Sin embargo, el tratamiento con TUDCA previno totalmente ambos efectos. El tratamiento con TUDCA también redujo la formación de depósitos de amiloide ( $7,35 \pm 0,72\%$  vs  $3,55 \pm 0,53\%$ ) en islotes cultivados en alta glucosa durante una semana. Además, un tratamiento corto con TUDCA después del cultivo fue capaz de reducir la severidad de estos depósitos ( $5,34 \pm 1,01\%$  vs  $1,25 \pm 0,42\%$ ). Finalmente, los estudios computacionales demostraron que la molécula de TUDCA podría unirse a diferentes estructuras del péptido de la amilina humana, sugiriendo una interacción directa entre ambas moléculas.

**Conclusiones:** Estos resultados indican que el uso de inhibidores de estrés de retículo endoplasmático, como la chaperona TUDCA, podría ser una estrategia terapéutica para prevenir la disfunción de la célula ? y la formación de depósitos de amiloide asociados con la DM2.

Financiado por: MINECO-ISCIII (PI14/00447 y PI17/00879), CIBERDEM y Generalitat de Catalunya (2014\_SGR\_520).