

## O-020 - WISP1 PROMUEVE LA PROLIFERACIÓN DE LAS CÉLULAS PANCREÁTICAS *IN VIVO*

R. Fernández-Ruiz<sup>a</sup>, A. García-Alamán<sup>a</sup>, Y. Esteban<sup>a</sup>, M.F. Young<sup>b</sup>, J. Vidal<sup>c</sup>, R. Gomis<sup>d</sup> y R. Gasa<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS)-Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Barcelona. <sup>b</sup>Molecular Biology of Bones and Teeth Section, National Institute of Dental and Craniofacial Research, NIH, Bethesda, Maryland. <sup>c</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM)-Hospital Clínic, Barcelona. <sup>d</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS)-Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM)-Hospital Clínic-Universitat de Barcelona, Barcelona.

## Resumen

**Objetivos:** La identificación de factores capaces de inducir la proliferación de las células ? pancreáticas se ha propuesto como una posible estrategia en el tratamiento de la diabetes. La actividad proliferativa de la célula ? decae con la edad por mecanismos no del todo conocidos. Nuestra hipótesis de trabajo es que la disminución de factores circulantes característicos de la etapa posnatal podrían contribuir a la reducción de la actividad proliferativa de las células ?. En estudios previos hemos demostrado que la proteína Wisp1 es un factor circulante altamente expresado en el suero de ratones lactantes, que decae con la edad (datos no publicados) y que induce in vitro la proliferación de la célula ? adulta de humanos y roedores. Nuestro objetivo es investigar si Wisp1 promueve la proliferación y el aumento de masa ? celular in vivo, y si este tratamiento es capaz de revertir la diabetes.

**Métodos y resultados:** Para conseguir niveles circulantes de Wisp1 elevados, inyectamos un adenovirus recombinante que codifica para la isoforma humana de Wisp1 (ad-hWisp1), en la vena de la cola de ratones C57BL/6J. Con esta aproximación se consigue la sobre expresión de la proteína hWisp1 en el hígado y su secreción al torrente circulatorio. Como control, inyectamos adenovirus que expresan ?Galactosidasa (ad-?Gal). Mediante un ELISA específico para hWisp1, determinamos los niveles de hWisp1 en plasma a los 5, 7 y 14 días, siendo éstos del orden de 3.000 pg/ml, 2.800 pg/ml y 1.437 pg/ml respectivamente, mientras que en el control ad-?Gal la presencia de la isoforma humana era indetectable. La replicación de las células ? (cotinción de insulina y Ki67) 7 días después de la inyección de los adenovirus era superior en animales tratados con ad-hWisp1 ( $2,12 \pm 0,18$  sobre ad-?Gal;  $p = 0,005$ ). A los 14 días, este incremento de proliferación se traduce en un aumento estadísticamente significativo en la masa de célula ? ( $1,66 \pm 0,21$  sobre ad-?Gal;  $p = 0,05$ ). Sin embargo, a los 14 días, cuando los niveles de hWisp1 en la circulación han disminuido, no se observan diferencias en la proliferación de célula ? entre el grupo ad-?Gal y el grupo ad-hWisp1. Los resultados obtenidos en ratones con diabetes inducida por estreptozotocina (125 mg/Kg) muestran que la sobre expresión de hWisp1 en la circulación de animales diabéticos incrementa ligeramente su masa de células ? ( $3,01 \pm 1,01$  sobre ad-?Gal;  $p = 0,07$ ), 14 días después de la inyección del adenovirus ad-hWisp1.

**Conclusiones:** *Este trabajo nos permite concluir que el aumento de la concentración de la proteína Wisp1 en plasma induce la proliferación e incremento de la masa celular en islotes pancreáticos tanto de animales sanos como diabéticos. Por lo tanto, mostramos evidencias de que factores sanguíneos característicos de estadios jóvenes podrían usarse para modular la habilidad proliferativa intrínseca de las células adultas.*