



## P-042 - Papel de la vía LXR/RXR en la PROLIFERACIÓN de las CÉLULAS beta PANCREÁTICAS durante la obesidad

E. Ruano, R. Malpique, R. Fernández, A. García, Y. Esteban, R. Gomis y R. Gasa

IDIBAPS, Barcelona.

### Resumen

**Objetivos:** Determinar el papel de la vía LXR/RXR en la proliferación de las células beta durante el desarrollo de la obesidad.

**Material y métodos:** Ratones macho C57/B6 de 7 semanas fueron alimentados con dieta rica en grasa (HFD) (60% de grasas) durante 10 días, 60 días y 120 días y se comparó con animales similares alimentados con una dieta estándar (STD). Al término de este tiempo se analizaron los páncreas para la determinación de la masa celular beta y análisis morfométrico y la tasa proliferativa mediante el marcador ki67. Se aislaron islotes pancreáticos para el análisis de expresión genética. El agonista T0901317 fue utilizado para cultivo de islotes *in vitro* así como para su administración intraperitoneal *in vivo* en ratones C57/B6 alimentados tanto con STD como con HFD. El antagonista 22-S-hidroxicolesterol fue administrado oralmente durante 10 días conjunto con HFD. En ambos experimentos *in vivo* se aislaron los islotes tanto para la determinación de la proliferación con el marcador ki67 así como para la determinación de expresión genética.

**Resultados:** Se observó que tras 10 días de una HFD las células beta pancreáticas presentan un grado de proliferación superior comparado con animales STD (1,7% en HFD vs 0,8% en STD,  $p < 0,05$ ). Este aumento se hace más acusado a los 60 días de dieta aunque el aumento significativo de masa beta celular solamente es evidente a los 120 días de HFD. El análisis de expresión genética determinó que a los 10 días hay una mayor expresión génica de componentes de la vía LXR/RXR como *FASN*, *ACACA*, *SREBP1c*, *IDOL* o *LDLR*, que no se observa a tiempos más largos de HFD. Asimismo, genes involucrados en control del ciclo celular como *CCNA2*, *FOXM1* y *CDKN1A*, y el factor transcripcional de célula beta implicado en proliferación *NKX6.1* estaban más expresados en islotes de HFD a los 10 días de dieta. Con el fin de establecer una relación directa entre la vía LXR/RXR y la tasa proliferativa de la célula beta, estudiamos el efecto del agonista de esta vía T0901317 *in vitro* e *in vivo*. En islotes en cultivo, T0901317 aumenta la proliferación de las células beta (1,9% ki67/ins relativo al control). Sin embargo, *in vivo*, administrado durante 4 días, tanto combinado con una STD como con una HFD, no incrementa la proliferación de las células beta, comparado con aquellos inyectados con el vehículo. No obstante, el bloqueo de la vía LXR/RXR *in vivo* con el antagonista 22-S-hidroxicolesterol reduce significativamente la proliferación de las células beta durante una HFD. El análisis genético muestra una disminución en la expresión de *CKN1A*.

**Conclusiones:** La vía LXR/RXR puede jugar un papel en la proliferación de las células beta pancreáticas en los estadios iniciales de la obesidad a través de la regulación de *CDKN1A*.