



## P-069 - EL RESVERATROL MEJORA LA SENSIBILIDAD A LA INSULINA Y LA HOMEOSTASIS MITOCONDRIAL EN UN MODELO DE PROGRESIÓN A LA DIABETES TIPO 2

P. Marqués<sup>a</sup>, C. González-Blanco<sup>a</sup>, J. Burillo<sup>a</sup>, B. Jiménez<sup>a,b</sup>, G. García<sup>a,b</sup>, C. Guillén<sup>a,b</sup> y M. Benito<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Farmacia, UCM, Madrid. <sup>b</sup>CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas, ISCIII, Madrid.

### Resumen

**Introducción:** La fase previa a la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), denominada prediabetes, es un período de duración variable caracterizado por una alteración de los islotes ? pancreáticos, así como una pérdida de sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos. Sin embargo, los mecanismos moleculares implicados en la prediabetes y cómo deriva en el debut de la enfermedad, aún se desconocen. En este trabajo, se va a profundizar en el estudio molecular de un modelo animal de resistencia a insulina con origen hepático y la conexión páncreas-hígado en la fase de prediabetes, haciendo hincapié en el papel de la mitocondria y los mecanismos de reciclaje celular.

**Objetivos:** El principal objetivo ha consistido en entender mejor la comunicación entre el hígado y el páncreas en un ambiente de resistencia a insulina *in vivo* y estudiar los mecanismos moleculares asociados al deterioro funcional que precede al desarrollo de DMT2. Además, se propone potenciar la actividad mitocondrial para mejorar la tolerancia a la glucosa y evitar la evolución a DMT2 durante el mayor tiempo posible, utilizando un polifenol de origen natural como ejemplo terapéutico.

**Material y métodos:** Nuestro laboratorio ha generado un modelo murino inducible del knock-out del receptor de insulina específico de hígado (iLIRKO). Los ratones transgénicos Albumin-Cre (+) permanecieron dos semanas en dieta libre de soja y fueron tratados con tamoxifeno (75 mg/kg/día i.p.) durante 5 días para inducir la delección del receptor. Se generaron grupos de 5 y 9 meses y se realizaron test de tolerancia a la glucosa y a la insulina. Los animales de 5 meses fueron tratados con resveratrol (30 mg/kg/día i.p.) durante 14 días antes del sacrificio, tras el cual se extrajeron el hígado y el páncreas para su posterior análisis histológico y estudio de expresión proteica mediante Western Blot.

**Resultados:** Los ratones iLIRKO presentan una manifiesta intolerancia a la glucosa con respecto a los controles, así como diferentes marcadores moleculares implicados en la ruta mTORC1 y la mitofagia elevados, sugiriendo una resistencia a la acción de la insulina y un daño mitocondrial que se retroalimentan, generando un entorno de toxicidad grave a nivel orgánico. El tratamiento con resveratrol mejoró la glucemia y el peso, y favoreció un incremento de la mitofagia y biogénesis mitocondrial en ambos tejidos, con la consecuente disminución de la señalización anabólica implicada en la hiperplasia de las células ? y en la resistencia a insulina periférica.

**Conclusiones:** En conjunto, nuestros datos indican que el incremento de la calidad mitocondrial, empleando un antioxidante que favorece la mitofagia, repercute en la mejora del estatus metabólico general y el retardo

en el deterioro funcional y estructural de las células ? pancreáticas, por lo que constituye una interesante estrategia preventiva de origen natural.