

### CO-034. ACTIVACIÓN DE LA VÍA ERK1/2-EGR1 POR EL FGF23 EN LA CÉLULA BETA PANCREÁTICA

J. Donate-Correa<sup>a,b</sup>, A. González-Luis<sup>a</sup>, J.D. Carlos-Monzón<sup>a</sup>, A. Martín-Olivera<sup>a</sup> y C.E. Martínez-Alberto<sup>b</sup>, I. Rodríguez-Domínguez<sup>c</sup> y P. Ruiz-Pérez<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España. <sup>b</sup>Escuela de Enfermería, Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España. <sup>c</sup>Unidad de Investigación, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España.

**Introducción y objetivos:** Los estudios clínicos observacionales muestran incrementos en los niveles del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) en los pacientes con diabetes. Por otra parte, se ha demostrado que la célula  $\beta$  pancreática expresa el complejo receptor canónico para esta hormona -el receptor FGFR1c y la proteína Klotho-. Sin embargo, los efectos potenciales del FGF23 sobre la funcionalidad de la célula  $\beta$  apenas se conocen. En este estudio *in vitro*, hemos determinado los efectos de esta hormona en una línea de células  $\beta$ .

**Material y métodos:** Se emplearon células INS-1, una línea de célula  $\beta$  derivada de insulinooma de rata. Los cultivos se trataron con FGF23 recombinante murino a distintas dosis (10, 25, 50 y 100 ng/mL) durante 24h. Se determinó la activación de la señal intracelular ERK1/2-Egr1, derivada de la unión del FGF23 al complejo receptor, y se analizaron sus efectos sobre la expresión génica de insulina (genes *Ins-1* e *Ins-2*) y sobre distintos marcadores de diferenciación y funcionalidad de la célula  $\beta$  (*Pdx-1*, *MafA* y *NeuroD1*).

**Resultados:** Se comprobó la activación dosis-dependiente mediada por FGF23 de la vía ERK1/2-Egr1 en las células INS-1, lo que se evidenció por un incremento de la forma fosforilada de ERK1/2 y de la expresión de *Egr-1*. De forma relevante, el tratamiento con FGF23 redujo los niveles de expresión de *Ins-1* e *Ins-2* (reducciones superiores al 50%,  $p < 0,01$  para ambos) desde las dosis más bajas del FGF23. Además, se observaron reducciones de un 20% en la expresión de *NeuroD1* tras el tratamiento ( $p < 0,05$ ), sin diferencias para la expresión de *Pdx-1* o de *MafA*. Finalmente, se determinaron los posibles efectos sobre otras vías con un componente inflamatorio. De este modo, se observó un incremento en la fluorescencia tanto de P-Akt como de NFATc1, aunque sin cambios en la localización de este último.

**Conclusiones:** Nuestros resultados apuntan a que el FGF23 podría activar mecanismos aún no descritos en la célula  $\beta$  capaces de alterar su funcionalidad y su diferenciación.

### CO-035. ROLE OF ANTIPSYCHOTICS-INDUCED MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION IN INCREASED CARDIOVASCULAR RISK

L. Doblado Bueno, G. Patel, M. Hidalgo, L. Seinger, S. Amor, D. Koller, F. Abad Santos, A. Martínez, S. Cadenas, Á.L. García Villalón, M. Granado and M. Monsalve Pérez

IIBM, Madrid, Spain.

**Introduction and objectives:** Second generation antipsychotics (SGAs) are preferred during chronic therapy for schizophrenic and psychotic patients due to less extrapyramidal side effects. On the other hand, they are associated with increased risk of cardiovascular diseases (CVDs), which is major cause of mortality among these patients. The SGAs are associated with metabolic side effects, where Olanzapine (Ola) is associated with increased metabolic risks; whereas Ari (Ari), less vigorously studied so far, is regarded as relatively safer. However, clear cause-effect relationships explaining such diverse metabolic profiles are yet to be established. Recently many

drugs, including some SGAs, are found to induce mitochondrial dysfunction, which might be linked to metabolic and cardiovascular risks. Hence, we decided to evaluate role of mitochondrial function in development of cardiovascular risk due to SGAs in order to determine whether it can be used as risk predictor.

**Materials and methods:** In light of this, we investigated mitochondrial distribution of Ola and Ari in mice, as well as their effects on mitochondrial respiration clinically. We studied effects of sub-acute and chronic treatment with Ari and Ola on metabolic and cardiovascular functions in wild type (WT) and PGC-1 $\alpha$ -deficient mice (KO), a model of mitochondrial dysfunction.

**Results:** We observed that both Ari and Ola enter mitochondria at significant levels. Ari reduced mitochondrial respiration efficiency, mitochondrial content, and cristae density severely and irreversibly; whereas Ola affected mitochondrial respiration and cristae density with compensatory recovery in mitochondrial content and respiration. Ari reduced whole body respiration and energy expenditure *in vivo* which was persistent and evident in both WT and KO mice, whereas Ola reduced respiration and energy expenditure which was dependent on genotype and tends to recover with time. In line with these observations, Ari was found to cause glucose intolerance earlier than Ola with the effect being earlier and severe in KO mice compared to WT mice. Such metabolic changes coincided with profibrotic changes in cardiovascular structure especially in KO mice treated with Ari and Ola for long duration, which ultimately affects macrovascular function, and cardiac recovery after ischemia-reperfusion injury. Such detrimental effects of Ari and Ola on cardiovascular structure and functions were found to be dependent on mitochondrial function.

**Conclusions:** The results indicate protective role of PGC-1 $\alpha$  against drug-induced toxicity in cardiovascular system. These results could encourage potential use of drug screening for their mitochondrial effects during drug development. Also, evaluation of mitochondrial function in patients before and during therapy could be used to predict the risk of developing cardiovascular diseases and to guide selection of therapy as a part of personalized medicine.

### CO-036. CARACTERIZACIÓN DE LAS CÉLULAS LINFÓIDES INNATAS CIRCULANTES EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 1

A. Roig<sup>a</sup>, D. Perna-Barrull<sup>b</sup>, E. Aguilera<sup>c</sup>, M. Vives-Pi<sup>b</sup> y R. Planas Bas<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Barcelona, España. <sup>b</sup>Servicio de Inmunología, Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol, Badalona, España. <sup>c</sup>Servicio de Endocrinología, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España.

**Introducción y objetivos:** Las células linfoides innatas (ILC) son un subgrupo de linfocitos innatos sin receptor reordenado específico. Forman parte de la primera línea de defensa en inmunidad, concentrándose en tejidos periféricos o barreras y recirculando en reducidas proporciones. Funcionalmente existen los subgrupos ILC 1, 2 y 3, respectivamente análogos a los linfocitos T *helper* 1, 2 y 17. La inmunidad innata participa en las etapas iniciales de autoinmunidad en la diabetes tipo 1 (DT1), pero no se han descrito todavía las implicaciones de las ILC en la DT1 humana. En este estudio nos proponemos analizar las características inmunológicas y funcionales de las ILC circulantes en pacientes con DT1 en los primeros años tras el inicio clínico en comparación a donantes sanos.

**Material y métodos:** Se han caracterizado mediante citometría espectral ILC circulantes de pacientes adultos con DT1 con hasta dos años de progresión de la enfermedad tras el diagnóstico clínico ( $n = 8$ ) y en controles sanos ( $n = 12$ ) de edad equivalente. Se han