



Endocrinología y Nutrición



O-008. - FUNCIÓN DEL FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN GATA6 EN LA CÉLULA BETA PANCREÁTICA

A. Rojas^a, L. Villamayor Coronado^a, R. Araujo^a, B. Soria^a, F. Martín^a y D. Cano^b

^aCABIMER-CIBERDEM, Sevilla. ^bIBiS-HUVR, Sevilla.

Resumen

Introducción: El estudio de secuenciación masiva de exomas en pacientes con diabetes neonatal y agenesia pancreática ha puesto de manifiesto la alta prevalencia de este fenotipo asociado a mutaciones *de novo* en el gen *GATA6* y con una menor frecuencia en el gen *GATA4*. Recientemente nuestro grupo ha mostrado que en ratones, estos factores de transcripción juegan funciones redundantes y que mientras que la inactivación simple de *Gata4* o de *Gata6* no tiene un efecto obvio en la organogénesis del páncreas, la inactivación simultánea de ambos genes produce la agenesia pancreática. La ausencia de tejido pancreático en los dobles mutantes *Gata4/Gata6* es una consecuencia de fallos en la proliferación y diferenciación de los progenitores pancreáticos en estadios tempranos del desarrollo. Curiosamente, existen mutaciones identificadas en el gen *GATA4* y mayoritariamente en *GATA6* que no afectan a la formación del páncreas, pero cuyos pacientes tienen un fenotipo variable de diabetes que va desde la agenesia pancreática al desarrollo de diabetes en adultos con y sin insuficiencia exocrina. Todos estos datos, apuntan principalmente a *GATA6* como un importante regulador tanto de la formación del páncreas como de la función de la célula beta. Mientras que la función de *GATA6* en la organogénesis pancreática se conoce con detalle, el papel que ejerce en la célula beta para la regulación del metabolismo de la glucosa no está claro aún.

Objetivos: El objetivo del presente estudio es analizar la función de *GATA6* en la célula beta y en el metabolismo de la glucosa.

Material y métodos: Se ha usado un modelo de ratón knockout condicional para inactivar el gen *Gata6* en los progenitores pancreáticos mediante la tecnología Cre-LoxP. En estos ratones se han realizado ensayos de tolerancia a la glucosa, ensayos de secreción de insulina en plasma inducida por glucosa, análisis de expresión génica por microarrays y análisis histológicos, inmunohistoquímico y de inmunofluorescencia.

Resultados: Nuestros análisis han mostrado que los ratones deficientes en *Gata6* en los progenitores pancreáticos presentan una morfología e histología normal del páncreas y los islotes presentan células beta maduras. Estos ratones son normoglicémicos y tolerantes a la glucosa a los dos meses de edad. Sin embargo, a partir de los 4 meses de edad los ratones *Gata6* knockout presentan intolerancia a la glucosa y defectos en la secreción de insulina. El análisis comparativo por microarray de la expresión génica entre los ratones control y ratones *Gata6* knockout revelan defectos en la expresión en genes claves en la ruta de secreción de la insulina.

Conclusiones: *GATA6* es un regulador de la expresión de genes claves en la ruta de secreción de la insulina. Estos resultados pudieran explicar el fenotipo de diabetes observados en humanos con mutaciones en el gen *GATA6*.