



<https://www.elsevier.es/gastroenterologia>

## P-152 - EL DÉFICIT DE CFTR EN CÉLULAS ESTRELLADAS DEL PÁNCREAS CONDICIONA LA ADQUISICIÓN DE UN FENOTIPO PROLIFERATIVO Y PROINFLAMATORIO

Laura Campderrós Traver<sup>1</sup>, Raquel Ibáñez Ferrer<sup>1</sup>, Verónica Villagrassa<sup>2</sup>, Eva Cristina Vaquero Raya<sup>2,3</sup> y Xavier Molero Richard<sup>1,4,5</sup>

<sup>1</sup>Grup de Recerca en Patología Pancreática Exocrina, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona.<sup>2</sup>IDIBAPS, Barcelona.<sup>3</sup>Servicio de Gastroenterología, ICMMD, Hospital Clínic, Barcelona.<sup>4</sup>Servei d'Aparell Digestiu, Hospitals Universitaris Arnau de Vilanova/Santa Maria, Lleida. <sup>5</sup>Institut de Recerca Biomèdica de Lleida (IRBLleida), Lleida.

### Resumen

**Introducción:** La fibrosis quística está causada por mutaciones en el gen CFTR que codifica un canal transmembrana que controla el flujo de aniones. El dogma establecido es que CFTR se expresa solo en células epiteliales, pero se ha demostrado su actividad en otras estirpes celulares, como células endoteliales, macrófagos o fibroblastos. Las células estrelladas del páncreas (CEP) son esenciales para el control de la homeostasis tisular y participan activamente en procesos fibroinflamatorios, como los que ocurren en la pancreatitis crónica o en la fibrosis quística. No se ha evidenciado previamente expresión de CFTR en CEP.

**Métodos:** Se realizó aislamiento y cultivo primario de CEP de ratones control y de ratones CFTR-KO. Se analizó la expresión génica de CFTR utilizando qRT-PCR, *droplet* digital PCR (ddPCR) y RNAseq. La expresión proteica se estudió mediante IP-Western blot e inmunocitoquímica (microscopía confocal). La expresión diferencial de citoquinas, quemoquinas y proteínas de matriz extracelular entre CEP control y CFTR-KO se analizó mediante qRT-PCR y Western-blot. Se llevaron a cabo ensayos de proliferación y migración celular.

**Resultados:** Hemos podido demostrar bajos niveles de expresión de CFTR en CEP activadas mediante qRT-PCR, PCR digital, RNAseq (ARNm), Western-blot e inmunocitoquímica. Los niveles de expresión están sujetos a regulación, pues aumentan consistentemente al llevar las CEP a quiescencia mediante cultivo en matriz ( $\times 1,8 \pm 0,3$  veces), tras inducción de autofagia mediante depleción de nutrientes ( $\times 1,5 \pm 0,3$  veces) y después de alimentación de los animales con dieta hipercalórica ( $\times 2,2 \pm 0,2$  veces), mientras que sus niveles disminuyen en respuesta a endotoxina ( $24 \pm 3\%$ ) y TGF &beta; ( $30 \pm 4\%$ ), correlacionándose entonces con aumento de la expresión de IL-1 &beta;, IL-6, TNF&alpha; y Mmp9. Curiosamente, la expresión de CFTR es mayor en CEP hembras que en CEP masculinas ( $\times 2,5 \pm 0,4$ ). CEP procedentes de ratones CFTR-KO muestran mayor expresión (ARNm y proteína) de &alpha;-actina de músculo liso ( $25 \pm 5\%$ ) y colágeno ( $18 \pm 8\%$ ) que las CEP control, así como mayores niveles de expresión de Tnf&alpha;, IL-1&beta; e IL-6. Además, CEP CFTR-KO tienen un mayor ritmo de proliferación y mayor capacidad de migración que las CEP control. El flujo autofágico de CEP deficientes en CFTR está alterado en comparación a CEP control.

**Conclusiones:** CFTR se expresa en células estrelladas del páncreas y está sujeto a regulación. La reducción de la expresión de CFTR en CEP se acompaña de la adquisición de un fenotipo activado proliferativo y

proinflamatorio. El déficit funcional de CFTR en CEP puede contribuir a la fisiopatología pancreática característica de la fibrosis quística.