

DIABETIS AVUI



EL PAPER DEL POLIPÈPTID AMILOIDE DELS ILLOTS PANCREÀTICS (IAPP) EN LA DIABETIS TIPUS 2

Joel Montané Mogas, PhD ^{1,2}

¹Laboratori de Diabetis i Obesitat

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS).
c/Rosselló 149-153 planta 5. 08036, Barcelona.

²Departament de Fisiologia i Immunologia

Av Diagonal 643, planta 3. Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona
08028, Barcelona



93 227 5400 ext 4227



montane@clinic.ub.es

DIABETIS AVUI

1-Introducció

La disminució de la massa i de la funció de les cèl·lules β en la diabetis tipus 2 és atribuïda a diversos factors (1, 2). La hiperproducció compensatòria d'insulina en un estat de resistència pot acabar generant un esgotament de la cèl·lula β que pot alterar la seva funcionalitat. D'altra banda, la hiperglucèmia, els nivells elevats d'àcids grassos, l'acumulació de colesterol a l'illot, la inflamació o la presència de plaques d'amiloide són factors que també poden contribuir a una disfunció de la cèl·lula β (3–6).

La placa d'amiloide va ser descoberta al 1901 pel metge Eugene L. Opie a la Facultat de Medicina de la Universitat de Washington en descriure la presència d'unes plaques en una lesió d'uns illots provinents de pacients diabètics. Més endavant, Westermarck *et al* van descriure el principal component dels dipòsits, i van identificar la substància principal com a amiloide (7). Uns anys després es va identificar el seu principal component, l'amilina, polipèptid amiloide dels illots o IAPP (de l'anglès islet amyloid polypeptide). L'IAPP va ser aïllat per primera vegada a partir d'extractes d'amiloide obtinguts d'insulinomes o de mostres de pàncrees de pacients diabètics tipus 2 (8).

Tot i que s'han fet progressos considerables, els mecanismes que condueixen al pèptid d'IAPP a formar dipòsits d'amiloide, així com les vies per les quals l'agregació d'IAPP provoca la mort de les cèl·lules β romanen en gran mesura sense identificar. De fet, actualment, si l'IAPP juga un paper causal en la disminució dels illots, o si és simplement un marcador inert d'altres processos fisiopatològics que condueixen a la disfunció o mort de la cèl·lula β , continua sent encara un tema de debat (9).

Diversos estudis han aportat evidències considerables per demostrar un paper causal del IAPP en la mort de les cèl·lules β . Per exemple, existeix una forta associació entre el grau de deposició d'amiloide en pacients diabètics tipus 2 amb l'augment de la mort cel·lular i

DIABETIS AVUI

amb una disminució de la massa de cèl·lules β (10). A més a més, els agregats d'IAPP humà sintètic indueixen l'apoptosi de les cèl·lules β (11, 12). Per contra, la inhibició de l'agregació o de la síntesi d'IAPP (13, 14) millora la supervivència de les cèl·lules β en illots humans i en ratolins, demostrant així la naturalesa tòxica dels agregats d'IAPP. La possibilitat que els agregats d'IAPP indueixin un procés d'inflamació de manera indirecta a les cèl·lules β ha afegit recentment una nova dimensió a la nostra comprensió del mecanisme de la pèrdua de les cèl·lules β induïda per l'amiloid (15). En aquest sentit, evidències més recents han suggerit que la toxicitat de l'IAPP no es produeix amb les plaques formades sinó durant el procés d'agregació, on es crea un agregat oligomèric prefibril·lar de molècules d'IAPP (16).

L'evidència definitiva per a demostrar un paper causal de l'IAPP en la pèrdua de cèl·lules β recau en el desenvolupament d'inhibidors específics de la formació d'amiloid pancreàtic i la demostració que aquests inhibidors atenuen la hiperglucèmia i la pèrdua de cèl·lules β en models animals de diabetis tipus 2 i, en última instància, en éssers humans.

2- L'amilina o l'islet amyloid polypeptide (IAPP)

2.1. Estructura

De la mateixa manera que la insulina, l'IAPP es sintetitza a partir d'una forma precursora més gran anomenada proIAPP. La maduració d'IAPP a partir de proIAPP es produeix a través de l'escissió seqüencial per part de les pro hormones convertases PC1/3 i PC2. Dins dels grànuls secretors de les cèl·lules β , la PC1/3 escindeix el proIAPP en el costat C-terminal, creant una forma intermèdia que posteriorment s'escindeix mitjançant la PC2 a prop del costat situat al N-terminal. Els residus de l'extrem C-terminal de IAPP s'eliminen mitjançant la carboxipeptidasa E, i el pèptid s'amida al costat C-terminal mitjançant la peptidil α -monooxigenasa.

DIABETIS AVUI

Tot i que més del 80% de la seqüència de l'IAPP presenta un alt grau de conservació entre diferents espècies de mamífers (Figura 1), únicament els humans, els primats i els gats expressen una forma d'IAPP capaç de formar dipòsits. Els aminoàcids hidròfobs que estan situats entre la regió 20 i 29 de la molècula d'IAPP confereixen, en gran mesura, la seva tendència a agregar-se en làmines β . En rosegadors, en canvi, hi ha substitucions de prolina en aquesta regió. La prolina confereix una estructura terciària diferent que inhibeix el canvi a conformació β i que previndria la formació de làmines β necessàries per a la creació de fibres d'amiloide, cosa que explicaria l'absència d'amiloïdosi pancreàtica en rosegadors (Figura 1).

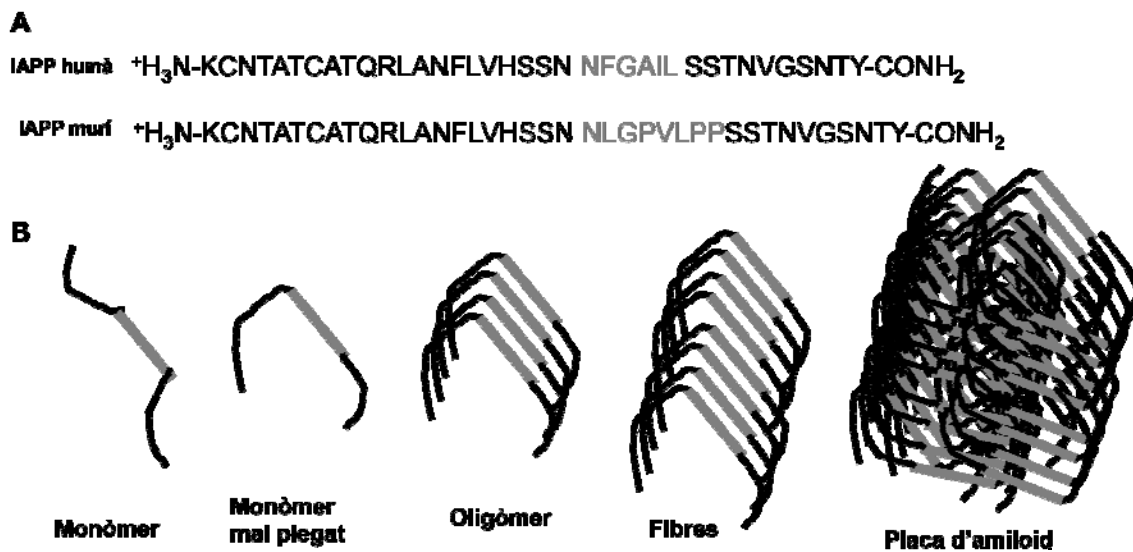


Figura 1. A. Comparació de les seqüències primàries de l'IAPP humana (amiloidogènica) i de l'IAPP d'origen murí (soluble a causa de les substitucions de prolina). En gris s'observa la porció d'aminoàcids amiloideogènics amb tendència a formar làmines β . **B.** Model de formació de fibres i plaques d'amiloide. L'alteració del plegament o del tràfic de l'IAPP humana pot provocar la seva agregació a oligòmer que finalment formarà la placa d'amiloide.

DIABETIS AVUI

L'IAPP està subjecte a dues modificacions post-traduccionals: una amidació en el seu extrem C-terminal i una O-glucosilació en les treonines situades en les posicions 6 i 9 (17). Gairebé totes les formes circulants d'IAPP es troben amidades. En aquest sentit, gràcies a la discriminació de formes glucosilades i no glucosilades s'ha estimat que la proporció de les formes glucosilades d'IAPP en circulació és aproximadament d'un 50% del total (18). Poc se sap de la importància biològica, si s'escau, d'aquestes modificacions. Es podria especular que l'addició de grans residus glucosídics al pèptid podria tenir un profund impacte en el seu plegament, tràfic o l'activitat biològica. Tot i així, aquest tema encara segueix sent un camp a explorar.

L'IAPP és secretat per les cèl·lules β del pàncrees en resposta a diferents secretagogs, com per exemple, la glucosa. Tot i que el seu principal lloc de síntesi és la cèl·lula β pancreàtica, també s'ha descrit que l'IAPP s'expressa en cèl·lules neuroendocrines presents al llarg de tot el tracte gastrointestinal (19), a la medul·la espinal i cervell (20) i a pulmó (21). S'ha observat que els nivells d'IAPP en sang incrementen juntament amb els nivells d'insulina després d'un àpat (22). De fet, l'IAPP és secretat conjuntament amb la insulina, ja que ha estat colocalitzat mitjançant microscòpia electrònica en els mateixos grànuls secretors (23). La relació molar d'IAPP i insulina dins de la cèl·lula β és baixa, (amb uns valors estimats entre el 0,5 i el 5%) (23). Per contra, els nivells d'IAPP en circulació són lleugerament major a causa de la diferent velocitat de degradació de l'IAPP comparada amb la de la insulina (22). La regulació de la biosíntesi de l'IAPP també es coordina amb la de la insulina. L'expressió gènica de la insulina i de l'IAPP en resposta a glucosa són paral·leles entre si (24), i com passa amb la proinsulina, existeix un fort control de la traducció de la biosíntesi de l'IAPP per la glucosa (25).

2.2. Accions biològiques de l'IAPP

L'acció biològica de l'IAPP no està completament aclarida. Tot i que han estat demostrades un gran nombre d'accions (9, 26), les funcions fisiològiques més plausibles semblen tenir un efecte en el retard del buidatge gàstric (27) i en l'augment de la sacietat (28). A nivell de les cèl·lules endocrines de l'illot pancreàtic l'IAPP pot actuar tant de manera

DIABETIS AVUI

autocrina, sobre la pròpia cèl·lula β que la produeix, com paracrina, sobre la cèl·lula α , modulant la capacitat secretora d'aquests tipus cel·lulars. A més a més, l'IAPP podria estar implicat en la regulació del metabolisme glucídic inhibint la síntesi de glicogen i la captació de glucosa tant a nivell de múscul esquelètic (29) com de fetge (30). Per tant, l'IAPP exerceix un efecte fisiològic contribuint a regular l'estat glucèmic de l'organisme. Tot i que un receptor unívoc encara resta per identificar, sembla que hi ha com a mínim tres complexos de receptors diferents que s'uneixen amb alta afinitat a l'IAPP, els quals contenen receptors de la família de calcitonina al nucli (31).

3. Mecanismes d'agregació de l'IAPP i la formació de plaques d'amiloide

En condicions fisiològiques, l'IAPP humà no és fibrillogènic, cosa que suggereix que han d'estar implicats d'altres mecanismes en la seva patogènesi. En aquest sentit, s'han proposat diverses hipòtesis per explicar per què es formen les plaques d'amiloide en illots pancreàtics en persones amb diabetis tipus 2 i no en la majoria dels individus no diabètics. L'explicació més simple pot ser que l'augment de producció d'IAPP, associat amb l'augment de la demanda de secreció de la cèl·lula β a causa de la resistència a la insulina, faci incrementar els nivells d'IAPP a un llindar que on es produeixi l'agregació.

No hi ha dubte que la sobreproducció massiva d'IAPP pot conduir a la seva agregació. Per exemple, l'agregació d'IAPP humà sintètic *in vitro*, com amb qualsevol pèptid amiloideogènic, és dependent de la seva concentració, cosa que indica que la concentració d'IAPP *in vivo*, ja sigui en el grànul o fora de la cèl·lula, té una importància crucial (32). També hi ha evidències que la sobreexpressió massiva d'IAPP humà pot conduir a l'agregació d'IAPP i a la formació d'amiloide dins de la cèl·lula (33, 34). Tot i així, la concentració d'IAPP fisiològic en el grànul secretor està en el rang milimolar, molt per sobre de les concentracions micromolars requerides per a l'agregació de IAPP *in vitro* (35). En diabetis, en condicions de

DIABETIS AVUI

gran estrès secretor, els grànuls adquireixen un fenotip més immadur, possiblement a causa de què hi ha menys temps per a maduració. En aquest sentit, els altres components granulars, com la insulina, s'han estudiat com a possibles inhibidors de l'agregació d'IAPP. La insulina sembla ser un potent inhibidor de l'agregació d'IAPP (36), i és possible que un augment en la quantitat d'IAPP relativa a la insulina augmenti la seva capacitat d'agregació. El pH també està altament controlat en el grànul secretor per a permetre el tràfic i la maduració de la insulina i de l'IAPP. En una situació amb estrès secretor, el pH dels grànuls pot estar alterat a causa d'una manca de temps per a la maduració del grànul o d'un estat deficient d'energia en la cèl·lula β que pugui impedir una acidificació adequada del grànul (ja que aquest procés requereix l'activitat de la bomba de protons dependent d'ATP a la membrana de grànul) (37). Per tant, les alteracions en aquests paràmetres poden portar a una situació de disfunció de la cèl·lula β pancreàtica i s'han relacionat amb anomalies en el procés de formació d'amiloide.

El mecanisme de formació de plaques d'amiloide també està relacionat amb altres malalties amiloideogèniques, com per exemple, la malaltia d'Alzheimer (38). En el cas de la malaltia d'Alzheimer, la placa d'amiloide està composta per la proteïna APP. Histològicament, la placa d'amiloide en Alzheimer està associada amb altres molècules, com per exemple, els proteoglicans d'heparan sulfat (HSPGs) (39) o l'Apoproteïna E (ApoE) (40). Els HSPGs en particular, han estat una troballa invariant en tots els amiloides, i està implicat fortament en el procés de formació d'amiloide. Per exemple, l'heparina o els seus derivats estimulen fortament l'agregació de l'IAPP o d'altres pèptids amyoidogènics (41). Per altra banda, els anàlegs d'heparina s'han desenvolupat com a inhibidors de la formació d'amiloide (42). Respecte a l'ApoE, s'ha trobat que tot i estar present en les plaques d'amiloide dels illots pancreàtics (40), els ratolins transgènics que expressen l'IAPP humà però deficientes en el gen apoE no estan protegits de la formació d'amiloide, cosa que suggereix que l'ApoE no juga un paper important en aquest procés (40).

Encara no es coneix amb certesa si l'agregació d'IAPP s'inicia intracel·lularment o extracel·lularment. Per una banda, s'han descrit per microscòpia electrònica estructures

DIABETIS AVUI

fibril·lars en grànuls d'insulina en autòpsies humanes en illots humans trasplantats i en un model de ratolí que sobreexpressa l'IAPP humà (43). A més a més, la Dra. Novials ha descrit agregats oligomèrics d'IAPP localitzats en canals de K^+ sensibles a ATP dins de la cèl·lula β que afecten negativament la secreció tant d'IAPP com d'insulina (34). Per altra banda, podem trobar diversos arguments a favor de la formació d'amiloide a nivell extracel·lular, tot i que la presència d'amiloide extracel·lular no necessàriament indica que s'hagi format allà sinó que podria ser que les fibres intracel·lulars hagin estat secretades o s'hagin exterioritzat després de la mort de la cèl·lula β . En primer lloc, l'anàlisi per microscopia electrònica de ratolins transgènics que sobreexpressen l'IAPP humà en illots demostra l'existència d'agregacions d'IAPP entre la membrana de les cèl·lules β dels illots i els capil·lars (44). En aquest sentit s'ha observat que l'amiloide dels illots en els éssers humans, primats no humans i en ratolins transgènics apareix amb freqüència com a estructures en forma d'anell al voltant dels capil·lars dels illots. A més, les cèl·lules endotelials són una font rica de HSPGs, i una hipòtesi compatible seria que l'IAPP secretat s'uneixi als HSPGs de la cèl·lula endotelial o de la membrana de les cèl·lules β i s'agregui (45).

L'agregació d'IAPP a nivell extracel·lular es veu recolzada amb els estudis que utilitzen pèptids inhibidors de l'agregació d'IAPP, els quals no s'esperarien que creuessin la membrana plasmàtica de les cèl·lules β . Aquests pèptids són uns inhibidors potents de la formació d'amiloide i milloren la viabilitat en illots humans en cultiu (13). Identificar el lloc d'iniciació de la formació d'amiloide és d'una importància crucial per al desenvolupament de teràpies, ja que els fàrmacs que es dirigeixin a un lloc intracel·lular han de creuar la membrana de les cèl·lules β . Tot i així, amb les dades disponibles fins ara, l'agregació extracel·lular i la toxicitat es produeixen igualment independentment de l'origen de l'agregació, cosa que fa que la disminució d'IAPP a nivell extracel·lular sigui encara una diana terapèutica vàlida.

DIABETIS AVUI

4. Mecanismes de toxicitat de l'IAPP

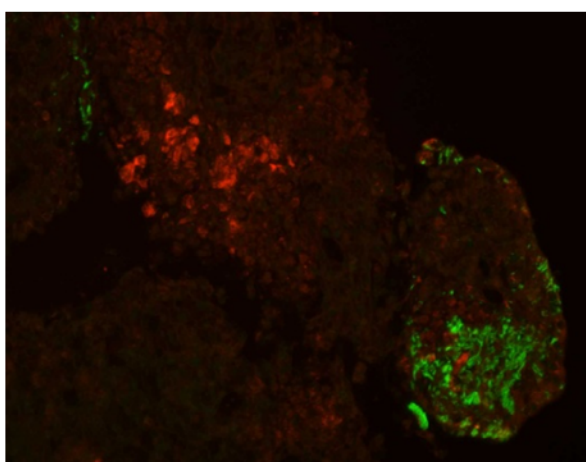
La formació de dipòsits d'amiloide està correlacionada amb una reducció del 40 al 50% de massa de cèl·lula β en pacients diabètics (1). En altres estudis en humans, s'ha demostrat que la quantitat d'amiloide present en illots pancreàtics també es correlaciona amb un increment de l'apoptosi i una reducció de la massa de cèl·lules β (10). Tot i així, el mecanisme exacte pel qual els agregats d'IAPP indueixen la mort de les cèl·lules β encara és desconegut.

4.1. L'agregació de l'IAPP i la toxicitat

En concentracions per sobre del llindar per a l'agregació, l'IAPP humà sintètic és tòxic per a les cèl·lules β i indueixen estrès cel·lular (46) i finalment, apoptosi (Figura 2). El fet que el pèptid tingui la capacitat d'agregar-se té una importància vital, ja que l'IAPP murí o porcí (que són solubles i no s'agreguen) a les mateixes concentracions no són tòxics. Una hipòtesi podria ser que la toxicitat dels agregats d'IAPP en cèl·lules β requereixi la interacció amb la membrana cel·lular cosa que podria crear porus, permetent l'entrada de calci i la inducció de vies d'apoptosi (mitjançant l'activació de JNK, estrès de reticle, caspases i la inducció de Fas).

DIABETIS AVUI

Ins/ThioS



TUNEL

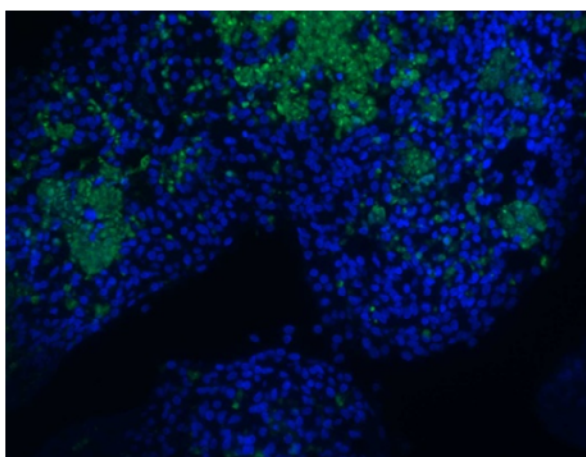


Figura 2. L'IAPP humà induïx toxicitat en illots humans en cultiu. Seccions representatives d'illots humans cultivats durant 14 dies en presència d'IAPP humà sintètic. Al panell superior s'observa la tinció amb insulina (vermell). Al panell inferior s'observa els nuclis (blau) i un gran increment de cèl·lules mortes detectades mitjançant TUNEL (verd), demostrant que la presència d'IAPP humà induïx la mort cel·lular en illots pancreàtics.

DIABETIS AVUI

La inducció de la mort cel·lular causada per agregats d'IAPP sembla ser específica a les cèl·lules β (10). Una explicació pot ser que les cèl·lules β són més sensibles que les cèl·lules α a la mort induïda per l'IAPP (47). L'especificitat de la mort induïda a les cèl·lules β per l'IAPP pot sorgir de la proximitat dels agregats extracel·lulars a la de les cèl·lules β o de la presència d'agregats a nivell intracel·lular, ja que els agregats inicials d'IAPP són la forma més tòxica. En aquest sentit, quan es generen fibres d'amiloide sintètic *in vitro* s'observa que a mesura que l'amiloide es va formant, es perd la capacitat d'induir apoptosi, suggerint que els estadis intermedis del pèptid són els més tòxics, i que probablement, les plaques d'amiloide ja formades són inertes (16). Per tant, l'estudi de la via d'agregació de l'IAPP i la caracterització i prevenció de les espècies tòxiques són de gran importància per al desenvolupament de noves teràpies.

4.2. Toxicitat deguda al procés d'inflamació

En la diabetis tipus 2, la inflamació de l'illot pancreàtic està sent reconeguda cada vegada més com a un contribuent important en la disminució de massa de la cèl·lula β . Per exemple, s'ha demostrat la presència de macròfags en illots pancreàtics de pacients diabètics (48). A més a més, la inhibició de l'acció de la citocina proinflamatòria, interleucina 1 (IL-1), mitjançant el bloqueig del seu receptor (IL-1R) millora la glucèmia i la funció de les cèl·lules β en pacients diabètics tipus 2 (49).

Actualment, existeixen algunes evidències que relacionen el procés d'agregació de l'IAPP amb el procés d'inflamació com a una via indirecta per la qual es provoca la disfunció i la mort de les cèl·lules β (15, 3). Masters *et al.* (15) van demostrar que els agregats d'IAPP humans activen l'inflamasoma NLRP3 de les cèl·lules dendrítiques derivades de la medulla òssia. El grup del Dr. Verchere a trobat que els agregats d'IAPP en cèl·lules β indueixen les quimiocines d'alliberament com ara la quimiocina atraient de monòcits (MCP-1), i que aquestes, poden promoure el reclutament de monòcits cap a l'illot (50). També s'ha demostrat que els agregats d'IAPP activen els macròfags per a que produeixin citocines proinflamatòries, com la

DIABETIS AVUI

interleucina 1 β (IL-1 β) (50). Curiosament, en els estudis anteriors, els agregats prefibril·lars són molt més potents que els agregats fibril·lars a l'hora d'induir l'alliberament de citocines proinflamatòries (15, 50). Per tant, és probable que els agregats d'IAPP siguin els causants de reclutar macròfags a l'illot o fins i tot, actuar sobre els macròfags residents als illots per estimular la seva activació per promoure un ambient proinflamatori en la diabetis tipus 2. Així doncs, aquests estudis recents vinculen dues patologies importants en la diabetis tipus 2 i la formació d'amiloide i la inflamació, obrint una nova direcció en la fisiopatologia d'amiloide dels illots.

5. L'IAPP i les plaques d'amiloide en la diabetis tipus 2

En un estadi prediabètic, quan la glucosa en dejú i la tolerància a la glucosa estan alterades i la resistència a la insulina esta associada a l'obesitat, hi ha una major demanda de secreció de la cèl·lula β . Com que la secreció i síntesi d'IAPP estan en gran part coregulades, es pot extrapolar que la hiperinsulinèmia va associada amb un augment de la producció i secreció d'IAPP (44). De fet, s'ha descrit un increment dels nivells circulants d'IAPP en estats de resistència a la insulina (44). Per tant, en el context de la hiperestimulació de la cèl·lula β , es podria predir que una major concentració d'IAPP podria conduir a una major formació d'amiloide. De fet, un augment de producció d'IAPP augmenta la formació d'amiloide en els rosegadors transgènics obesos, en models cel·lulars i en els illots humans cultivats a alta glucosa (51). L'augment en la secreció d'IAPP mitjançant KCl o exenina-4 incrementa la formació d'amiloide. Si l'estrès secretor i l'augment de la producció de IAPP contribueixen a la formació d'amiloide, l'administració de sensibilitzadors d'insulina per deixar descansar les cèl·lules β hauria de disminuir la càrrega d'amiloide. De fet, quan s'administra rosiglitazona o metformina a ratolins transgènics que sobreexpressen IAPP humà es redueix notablement la prevalença i la severitat de l'amiloide en els illots (52). A més a més, la inhibició de la secreció d'IAPP mitjançant diazòxid o somatostatina inhibeix completament la formació de plaques d'amiloide (53). Aquests resultats suggereixen que un increment en la secreció d'IAPP és necessari per a la formació de la placa d'amiloide, i per tant, que la agregació ha de passar a

DIABETIS AVUI

nivell extracel·lular. A més a més, el fet que l'augment del contingut (a causa del bloqueig de la secreció pel diazòxid o la somatostatina) no incrementi les plaques d'amiloide recolza la teoria que l'agregació de l'IAPP no passa a nivell intracel·lular. Tot i així, aquests resultats no poden excloure la possibilitat que l'agregació de l'IAPP s'iniciï a nivell intracel·lular.

A nivell fisiopatològic, els pacients obesos i resistent a la insulina amb alts nivells circulants d'IAPP no necessàriament desenvolupen plaques d'amiloide. Per altra banda, l'augment de producció d'IAPP en models de rosegadors heterozigots que sobreexpressen IAPP humà en cèl·lules β tampoc és suficient per induir la formació d'amiloide en condicions normals. En models de rosegadors transgènics que sobreexpressen l'IAPP humà en cèl·lules β , l'augment del nombre de còpies del transgen que presenten els animals homozigots provoca un empitjorament notable del fenotip (54). Tot i així, el fenotip no coincideix amb la patologia típica observada en humans diabètics tipus 2, ja que els ratolins homozigots desenvolupen una ràpida mort cel·lular associada amb estrès de reticle i sense la formació de plaques d'amiloide. Aquests fets, per tant, han estat interpretats com una evidència que un augment de la producció d'IAPP no és la causa principal per a la formació d'amiloide en illots i que d'altres mecanismes o factors subjacents han d'estar presents per explicar la disfunció de les cèl·lules β (2).

A nivell experimental, les plaques d'amiloide es poden formar també en illots en cultiu, sigui de donants humans o de rosegadors transgènics que expressen IAPP humà. Tot i que es poden desenvolupar petites plaques d'amiloide en condicions de normoglicèmia, la formació de plaques d'amiloide es pot estimular per concentracions de glucosa més elevades (55). En aquest sentit, els illots aïllats i cultivats estan subjectes a un augment de la disfunció cel·lular i a d'altres canvis, incloent potencials defectes en el processament i el tràfic de l'hormona.

DIABETIS AVUI

6.- Conclusions

La formació de plaques d'amiloide en illots pancreàtics de pacients diabètics tipus 2 es produeix probablement com a una combinació de dos factors. Primer, una funció defectuosa de l'IAPP i els seus precursors de les cèl·lules β i segon, un augment de la producció de IAPP impulsat per cèl·lules β hiperestimulades degut a la resistència a la insulina, a la hiperglucèmia, i a una massa de cèl·lules β insuficient (Figura 3). Amb aquests factors, l'augment de la hiperglucèmia empitjora la disfunció de les cèl·lules β i augmenta la producció i secreció d'IAPP. A més a més, els agregats d'IAPP contribueixen a la inflamació dels illots, probablement mitjançant l'atracció de macròfags i la inducció de la producció de citocines proinflamatòries. Aquestes citocines, en particular la IL-1 β , contribueixen a aquest cicle incrementant la disfunció de cèl·lules β i la formació d'amiloide. Aquest procés multifactorial suggereix diversos punts potencials d'intervenció que poden actuar en la prevenció de les plaques d'amiloide, en la disminució de la placa formada o en la millora de la funció cel·lular, com per exemple, sensibilitzadors de la insulina, antiinflamatoris, agents que disminueixin l'estrés cel·lular o inhibidors de la síntesi i l'agregació de l'IAPP.

DIABETIS AVUI

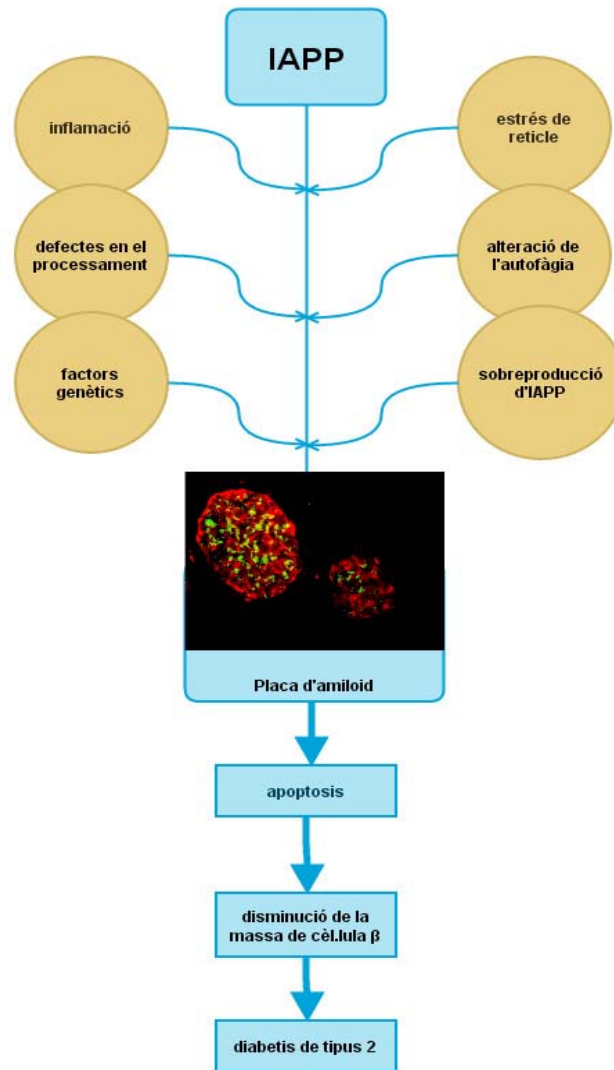


Figura 3. Model de formació de plaques d'amiloid i el seu rol en la disfunció de la cèl·lula β i la diabetis tipus 2. La producció d'IAPP humà, conjuntament amb altres factors com per exemple, la resistència a la insulina, el mal processament, la inflamació, etc. pot incrementar la formació de plaques d'amiloid que induiran l'apoptosi i faran disminuir la massa de cèl·lula β .

DIABETIS AVUI

7. Referències

1. **Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC.** 2003. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* **52**:102–110.
2. **Montane J, Cadavez L, Novials A.** 2014. Stress and the inflammatory process: A major cause of pancreatic cell death in type 2 diabetes. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.*
3. **Donath MY, Shoelson SE.** 2011. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* **11**:98–107.
4. **Brunham LR, Kruit JK, Hayden MR, Verchere CB.** 2010. Cholesterol in beta-cell dysfunction: the emerging connection between HDL cholesterol and type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* **10**:55–60.
5. **Poitout V, Robertson RP.** 2002. Minireview: Secondary beta-cell failure in type 2 diabetes--a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. *Endocrinology* **143**:339–342.
6. **Costes S, Langen R, Gurlo T, Matveyenko A V., Butler PC.** 2013. β -Cell failure in type 2 diabetes: A case of asking too much of too few? *Diabetes.*
7. **Westermarck P, Wernstedt C, Wilander E, Sletten K.** 1986. A novel peptide in the calcitonin gene related peptide family as an amyloid fibril protein in the endocrine pancreas. *Biochem Biophys Res Commun* **140**:827–831.
8. **Cooper GJ, Willis AC, Clark A, Turner RC, Sim RB, Reid KB.** 1987. Purification and characterization of a peptide from amyloid-rich pancreases of type 2 diabetic patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* **84**:8628–8632.

9. **Ashcroft FM, Rorsman P.** 2012. Diabetes mellitus and the beta cell: the last ten years. *Cell* **148**:1160–1171.
10. **Jurgens CA, Toukatly MN, Fligner CL, Udayasankar J, Subramanian SL, Zraika S, Aston-Mourney K, Carr DB, Westermark P, Westermark GT, Kahn SE, Hull RL.** 2011. β -cell loss and β -cell apoptosis in human type 2 diabetes are related to islet amyloid deposition. *Am J Pathol* **178**:2632–2640.
11. **Lorenzo A, Razzaboni B, Weir GC, Yankner BA.** 1994. Pancreatic islet cell toxicity of amylin associated with type-2 diabetes mellitus. *Nature* **368**:756–760.
12. **Potter KJ, Abedini A, Marek P, Klimek AM, Butterworth S, Driscoll M, Baker R, Nilsson MR, Warnock GL, Oberholzer J, Bertera S, Trucco M, Korbitt GS, Fraser PE, Raleigh DP, Verchere CB.** 2010. Islet amyloid deposition limits the viability of human islet grafts but not porcine islet grafts. *Proc Natl Acad Sci U S A* **107**:4305–4310.
13. **Potter KJ, Scrocchi LA, Warnock GL, Ao Z, Younker MA, Rosenberg L, Lipsett M, Verchere CB, Fraser PE.** 2009. Amyloid inhibitors enhance survival of cultured human islets. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj* **1790**:566–574.
14. **Zraika S, Aston-Mourney K, Marek P, Hull RL, Green PS, Udayasankar J, Subramanian SL, Raleigh DP, Kahn SE.** 2010. Neprilysin impedes islet amyloid formation by inhibition of fibril formation rather than peptide degradation. *J Biol Chem* **285**:18177–18183.
15. **Masters SL, Dunne A, Subramanian SL, Hull RL, Tannahill GM, Sharp FA, Becker C, Franchi L, Yoshihara E, Chen Z, Mullooly N, Mielke LA, Harris J, Coll RC, Mills KHG, Mok KH, Newsholme P, Nuñez G, Yodoi J, Kahn SE, Lavelle EC, O'Neill LAJ.** 2010. Activation of the NLRP3 inflammasome by islet amyloid polypeptide provides a mechanism for enhanced IL-1 β in type 2 diabetes. *Nat Immunol* **11**:897–904.
16. **Haataja L, Gurlo T, Huang CJ, Butler PC.** 2008. Islet amyloid in type 2 diabetes, and the toxic oligomer hypothesis. *Endocr Rev.*

17. **Nishi M, Sanke T, Seino S, Eddy RL, Fan YS, Byers MG, Shows TB, Bell GI, Steiner DF.** 1989. Human islet amyloid polypeptide gene: complete nucleotide sequence, chromosomal localization, and evolutionary history. *Mol Endocrinol* **3**:1775–1781.
18. **Percy AJ, Trainor DA, Rittenhouse J, Phelps J, Koda JE.** 1996. Development of sensitive immunoassays to detect amylin and amylin-like peptides in unextracted plasma. *Clin Chem* **42**:576–585.
19. **Toshimori H, Narita R, Nakazato M, Asai J, Mitsukawa T, Kangawa K, Matsuo H, Matsukura S.** 1990. Islet amyloid polypeptide (IAPP) in the gastrointestinal tract and pancreas of man and rat. *Cell Tissue Res* **262**:401–406.
20. **Mulder H, Leckström A, Uddman R, Ekblad E, Westermark P, Sundler F.** 1995. Islet amyloid polypeptide (amylin) is expressed in sensory neurons. *J Neurosci* **15**:7625–7632.
21. **Ferrier GJM, Pierson AM, Jones PM, Bloom SR, Girgis SI, Legon S.** 1989. Expression of the rat amylin (IAPP/DAP) gene. *J Mol Endocrinol* **3**.
22. **Kahn SE, Verchere CB, Andrikopoulos S, Asberry PJ, Leonetti DL, Wahl PW, Boyko EJ, Schwartz RS, Newell-Morris L, Fujimoto WY.** 1998. Reduced amylin release is a characteristic of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in Japanese Americans. *Diabetes* **47**:640–645.
23. **Kahn SE, D'Alessio DA, Schwartz MW, Fujimoto WY, Ensinck JW, Taborsky GJ, Porte D.** 1990. Evidence of cosecretion of islet amyloid polypeptide and insulin by β -cells. *Diabetes* **39**:634–638.
24. **Gasa R, Gomis R, Casamitjana R, Rivera F, Novials A.** 1997. Glucose regulation of islet amyloid polypeptide gene expression in rat pancreatic islets. *Am J Physiol* **272**:E543–9.
25. **Alarcon C, Verchere CB, Rhodes CJ.** 2012. Translational control of glucose-induced islet amyloid polypeptide production in pancreatic islets. *Endocrinology* **153**:2082–2087.

26. **Visa M, Alcarraz-Vizan G, Montane J, Cadavez L, Castano C, Villanueva-Penacarrillo ML, Servitja J-M, Novials a.** 2015. Islet amyloid polypeptide exerts a novel autocrine action in β -cell signaling and proliferation. *FASEB J* 1–10.
27. **Sansom M, Szarka LA, Camilleri M, Vella A, Zinsmeister AR, Rizza RA.** 2000. Pramlintide, an amylin analog, selectively delays gastric emptying: potential role of vagal inhibition. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology.*
28. **Chapman I, Parker B, Doran S, Feinle-Bisset C, Wishart J, Strobel S, Wang Y, Burns C, Lush C, Weyer C, Horowitz M.** 2005. Effect of pramlintide on satiety and food intake in obese subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia* **48**:838–848.
29. **Frontoni S, Soo Bong Choi , Banduch D, Rossetti L.** 1991. In vivo insulin resistance induced by amylin primarily through inhibition of insulin-stimulated glycogen synthesis in skeletal muscle. *Diabetes* **40**:568–573.
30. **Koopmans SJ, van Mansfeld AD, Jansz HS, Krans HM, Radder JK, Frölich M, de Boer SF, Kreutter DK, Andrews GC, Maassen JA.** 1991. Amylin-induced in vivo insulin resistance in conscious rats: the liver is more sensitive to amylin than peripheral tissues. *Diabetologia* **34**:218–224.
31. **Hay DL, Christopoulos G, Christopoulos A, Sexton PM.** 2004. Amylin receptors: molecular composition and pharmacology. *Biochem Soc Trans* **32**:865–867.
32. **Bailey J, Potter KJ, Verchere CB, Edelstein-Keshet L, Coombs D.** 2011. Reverse engineering an amyloid aggregation pathway with dimensional analysis and scaling. *Phys Biol.*
33. **Marzban L, Rhodes CJ, Steiner DF, Haataja L, Halban PA, Verchere CB.** 2006. Impaired NH₂-terminal processing of human proislet amyloid polypeptide by the prohormone convertase PC2 leads to amyloid formation and cell death. *Diabetes* **55**:2192–2201.
34. **Soty M, Visa M, Soriano S, Carmona MDC, Nadal Á, Novials A.** 2011. Involvement of ATP-sensitive potassium (K(ATP)) channels in the loss of beta-cell function induced by human islet amyloid polypeptide. *J Biol Chem* **286**:40857–66.

35. **Knight JD, Williamson JA, Miranker AD.** 2008. Interaction of membrane-bound islet amyloid polypeptide with soluble and crystalline insulin. *Protein Sci* **17**:1850–1856.
36. **Larson JL, Miranker AD.** 2004. The mechanism of insulin action on islet amyloid polypeptide fiber formation. *J Mol Biol* **335**:221–231.
37. **Rhodes CJ, Lucas CA, Mutkoski RL, Orci L, Halban PA.** 1987. Stimulation by ATP of proinsulin to insulin conversion in isolated rat pancreatic islet secretory granules. Association with the ATP-dependent proton pump. *J Biol Chem* **262**:10712–10717.
38. **Desai G, Zheng C, Geetha T, Mathews ST, White BD, Huggins KW, Zizza CA, Broderick TL, Babu JR.** 2014. The Pancreas-Brain Axis: Insight into Disrupted Mechanisms Associating Type 2 Diabetes and Alzheimer’s Disease. *J Alzheimers Dis.*
39. **Potter-Perigo S, Hull RL, Tsoi C, Braun KR, Andrikopoulos S, Teague J, Bruce Verchere C, Kahn SE, Wight TN.** 2003. Proteoglycans synthesized and secreted by pancreatic islet β -cells bind amylin. *Arch Biochem Biophys* **413**:182–190.
40. **Vidal J, Verchere CB, Andrikopoulos S, Wang F, Hull RL, Cnop M, Olin KL, LeBoeuf RC, O’Brien KD, Chait A, Kahn SE.** 2003. The effect of apolipoprotein E deficiency on islet amyloid deposition in human islet amyloid polypeptide transgenic mice. *Diabetologia* **46**:71–79.
41. **Castillo GM, Cummings JA, Yang W, Judge ME, Sheardown MJ, Rinvall K, Hansen JB, Snow AD.** 1998. Sulfate content and specific glycosaminoglycan backbone of perlecan are critical for perlecan’s enhancement of islet amyloid polypeptide (amylin) fibril formation. *Diabetes* **47**:612–620.
42. **Kisilevsky R, Lemieux LJ, Fraser PE, Kong X, Hultin PG, Szarek WA.** 1995. Arresting amyloidosis in vivo using small-molecule anionic sulphonates or sulphates: implications for Alzheimer’s disease. *Nat Med* **1**:143–148.
43. **Paulsson JF, Westermark GT.** 2005. Aberrant processing of human proislet amyloid polypeptide results in increased amyloid formation. *Diabetes* **54**:2117–2125.

44. **Montane J, Klimek-Abercrombie A, Potter KJ, Westwell-Roper C, Bruce Verchere C.** 2012. Metabolic stress, IAPP and islet amyloid. *Diabetes, Obes Metab.*
45. **Potter KJ, Werner I, Denroche HC, Montane J, Plesner a., Chen Y, Lei D, Soukhatcheva G, Warnock GL, Oberholzer J, Fraser PE, Verchere CB.** 2015. Amyloid Formation in Human Islets Is Enhanced by Heparin and Inhibited by Heparinase. *Am J Transplant n/a–n/a.*
46. **Casas S, Gomis R, Gribble FM, Altirriba J, Knuutila S, Novials A.** 2007. Impairment of the ubiquitin-proteasome pathway is a downstream endoplasmic reticulum stress response induced by extracellular human islet amyloid polypeptide and contributes to pancreatic beta-cell apoptosis. *Diabetes* **56**:2284–2294.
47. **Park YJ, Lee S, Kieffer TJ, Warnock GL, Safikhani N, Speck M, Hao Z, Woo M, Marzban L.** 2012. Deletion of Fas protects islet beta cells from cytotoxic effects of human islet amyloid polypeptide. *Diabetologia* **55**:1035–1047.
48. **Ehnes JA, Perren A, Eppler E, Ribaux P, Pospisilik JA, Maor-Cahn R, Gueripel X, Ellingsgaard H, Schneider MKJ, Biollaz G, Fontana A, Reinecke M, Homo-Delarche F, Donath MY.** 2007. Increased number of islet-associated macrophages in type 2 diabetes. *Diabetes* **56**:2356–2370.
49. **Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, Vølund A, Ehnes JA, Seifert B, Mandrup-Poulsen T, Donath MY.** 2007. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* **356**:1517–1526.
50. **Westwell-Roper C, Dai DL, Soukhatcheva G, Potter KJ, van Rooijen N, Ehnes JA, Verchere CB.** 2011. IL-1 Blockade Attenuates Islet Amyloid Polypeptide-Induced Proinflammatory Cytokine Release and Pancreatic Islet Graft Dysfunction. *J Immunol* **187**:2755–2765.
51. **Gulli G, Rossetti L, DeFronzo RA.** 1997. Hyperamylinemia is associated with hyperinsulinemia in the glucose- tolerant, insulin-resistant offspring of two Mexican-American non-insulin- dependent diabetic parents. *Metabolism* **46**:1157–1161.

52. **Hull RL, Shen ZP, Watts MR, Kodama K, Carr DB, Utzschneider KM, Zraika S, Wang F, Kahn SE.** 2005. Long-term treatment with rosiglitazone and metformin reduces the extent of, but does not prevent, islet amyloid deposition in mice expressing the gene for human islet amyloid polypeptide. *Diabetes* **54**:2235–2244.
53. **Aston-Mourney K, Hull RL, Zraika S, Udayasankar J, Subramanian SL, Kahn SE.** 2011. Exendin-4 increases islet amyloid deposition but offsets the resultant beta cell toxicity in human islet amyloid polypeptide transgenic mouse islets. *Diabetologia* **54**:1756–1765.
54. **Huang CJ, Lin CY, Haataja L, Gurlo T, Butler AE, Rizza RA, Butler PC.** 2007. High expression rates of human islet amyloid polypeptide induce endoplasmic reticulum stress mediated beta-cell apoptosis, a characteristic of humans with type 2 but not type 1 diabetes. *Diabetes* **56**:2016–2027.
55. **Verchere CB, D'Alessio DA, Wang S, Andrikopoulos S, Kahn SE.** 1997. Transgenic overproduction of islet amyloid polypeptide (amylin) is not sufficient for islet amyloid formation. *Horm Metab Res* **29**:311–316.