



EL TRACTAMENT AMB GASTRINA ESTIMULA L'EXPRESSIÓ DE FACTORS DE TRANSCRIPCIÓ CLAU PER LA DIFERENCIACIÓ DE LES CÈL·LULES BETA

Noèlia Téllez^{1,3}, Jéssica Escoriza^{1,2,3}, Géraldine Joanny^{1,3} i Eduard Montanya^{1,2,3}.

¹Laboratori de Diabetis i Endocrinologia Experimental, IDIBELL-Universitat de Barcelona.

²Servei d'endocrí, Hospital Universitari de Bellvitge. ³CIBERDEM

AGRAÏMENTS:

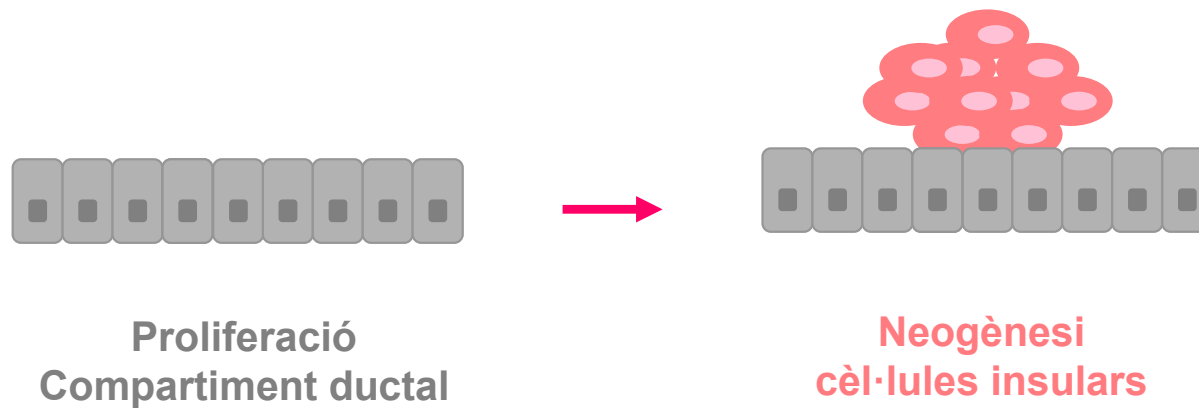


GASTRINA

Hormona polipeptídica secretada per les glàndules pilòriques de l'antre de l'estómac y per les cèl·lules G.

Indicis de Neogènesi

Desenvolupament embrionari – Transició secundària

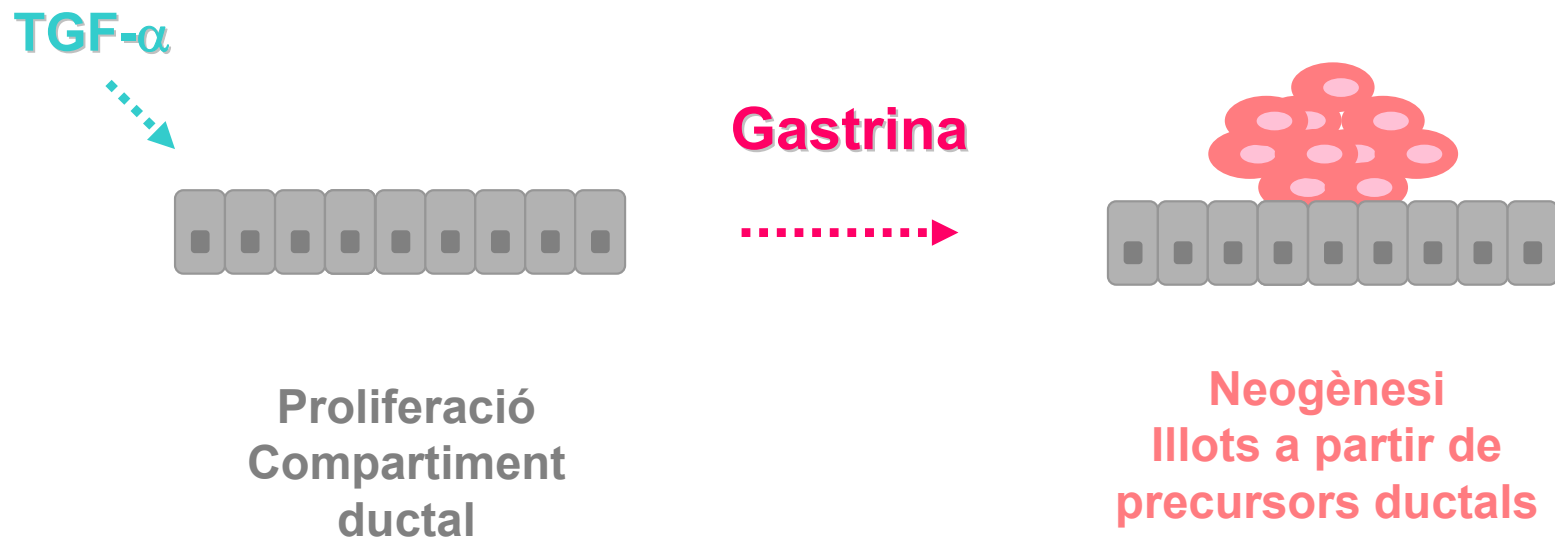


GASTRINA - Indicis Neogènesi – Transgènics

Doble transgènic TGF- α /Gastrina

Wang TC, Bonner-Weir S, Oates PS, Chulak M, Simon B, Merlino GT, Schmidt EV, Brand SJ. Pancreatic gastrin stimulates islet differentiation of transforming growth factor alpha-induced ductular precursor cells.

J Clin Invest. 92:1349-1356, 1993



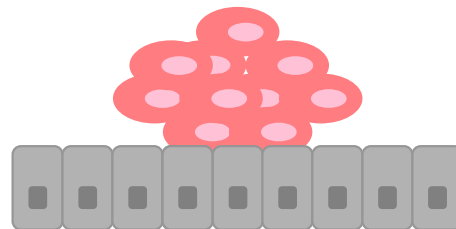
GASTRINA - Indicis Neogènesi – Lesió pancreàtica

Model d'obstrucció ductal

Wang RN, Rehfeld JF, Nielsen FC, Kloppel G: Expression of gastrin and transforming growth factor-alpha during duct to islet cell differentiation in the pancreas of duct-ligated adult rats. *Diabetologia* 40:887-893, 1997

Rooman I, Lardon J, Bouwens L: Gastrin stimulates beta-cell neogenesis and increases islet mass from transdifferentiated but not from normal exocrine pancreas tissue.

Diabetes 51:686-690, 2002

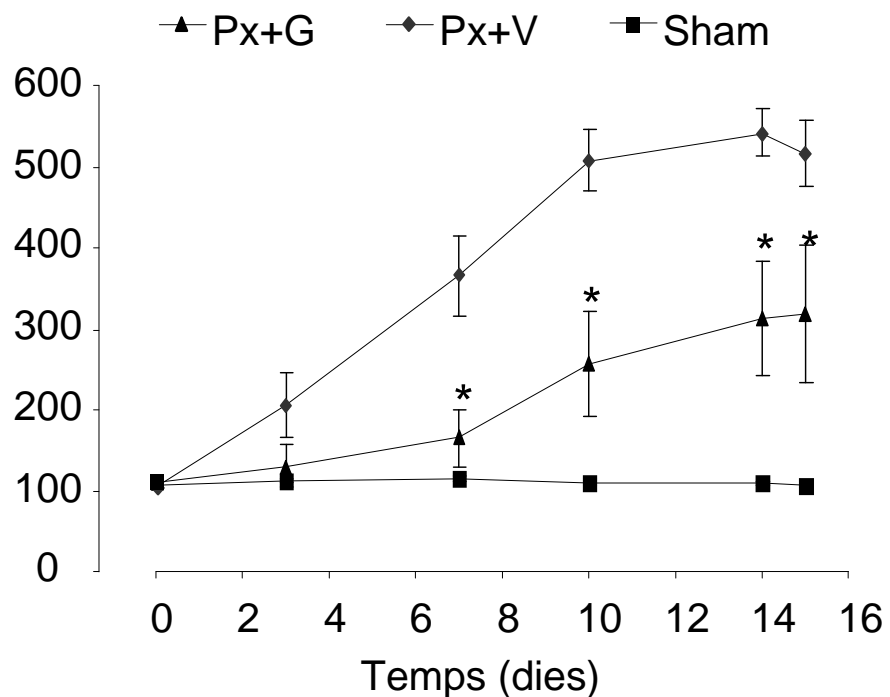


Neogènesi
Illots a partir de cèl·lules
“duct-like”

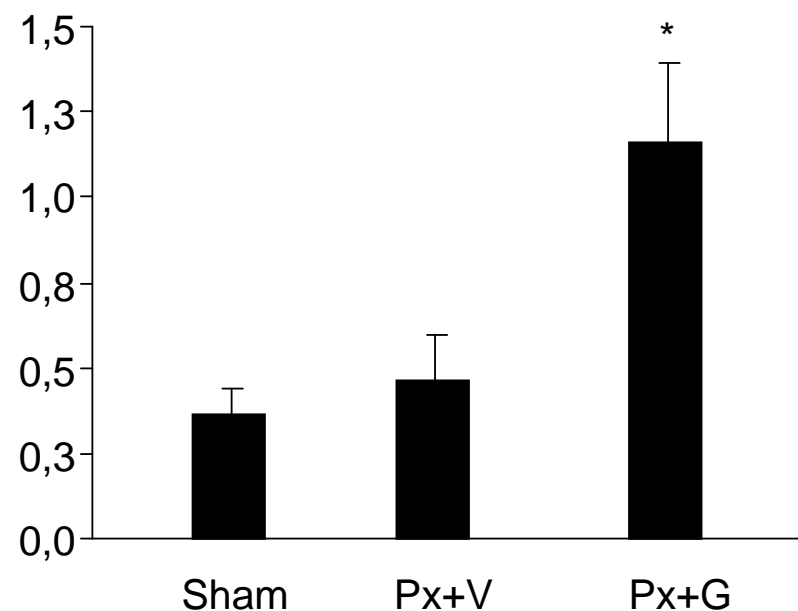
GASTRINA - Indicis Neogènesi – Lesió pancreàtica: Px del 95%

Pancreatectomia del 95%

Glucèmia (mg/dl)



Massa de cèl. beta (mg)



Px+G: Animals Px tractats amb Gastrina

Px+V: Animals Px tractats amb vehicle

Sham: Animals control

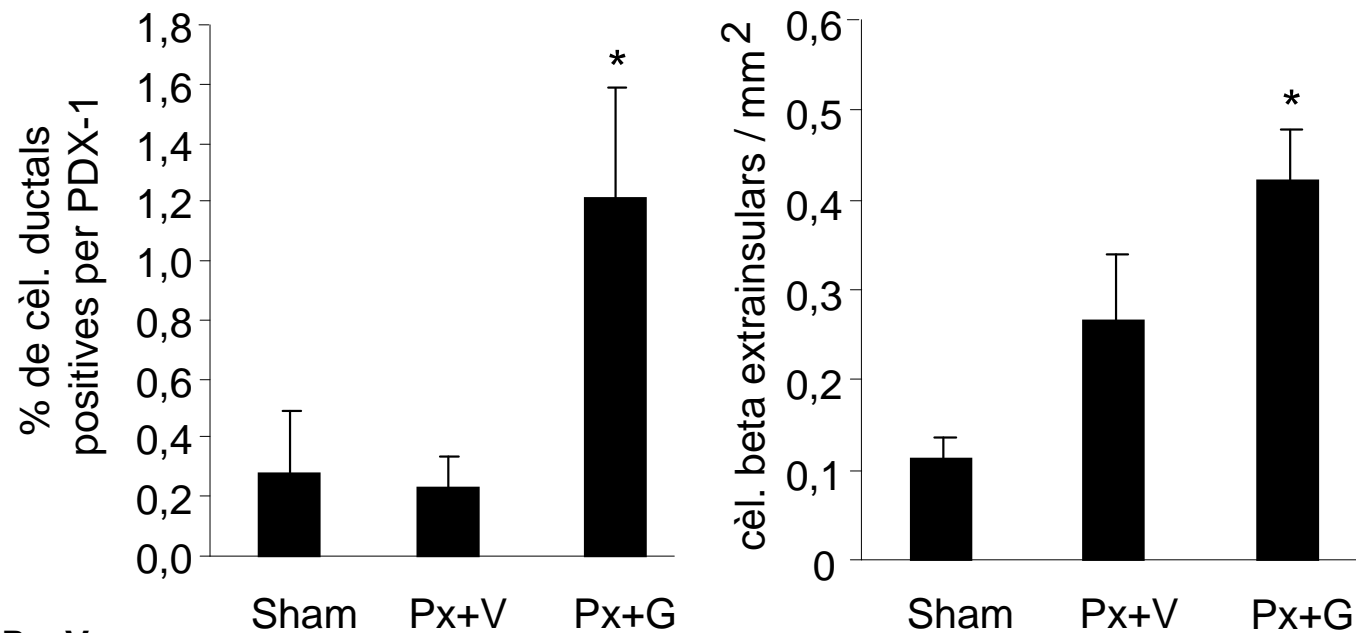
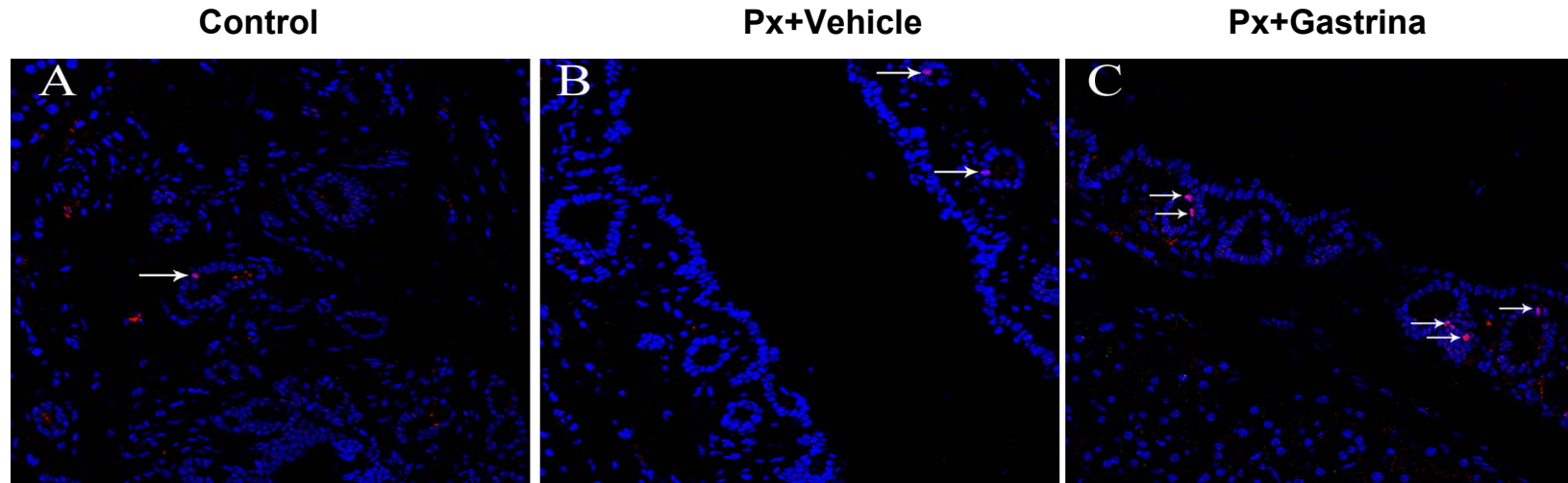
* $p \leq 0.05$ vs Px+V

* $p < 0.05$ vs sham i Px+V

GASTRINA - Indicis Neogènesi – Lesió pancreàtica: Px del 95%

Neogènesi de cèl·lules endocrines

Expressió de PDX-1 en el ducte pancreàtic



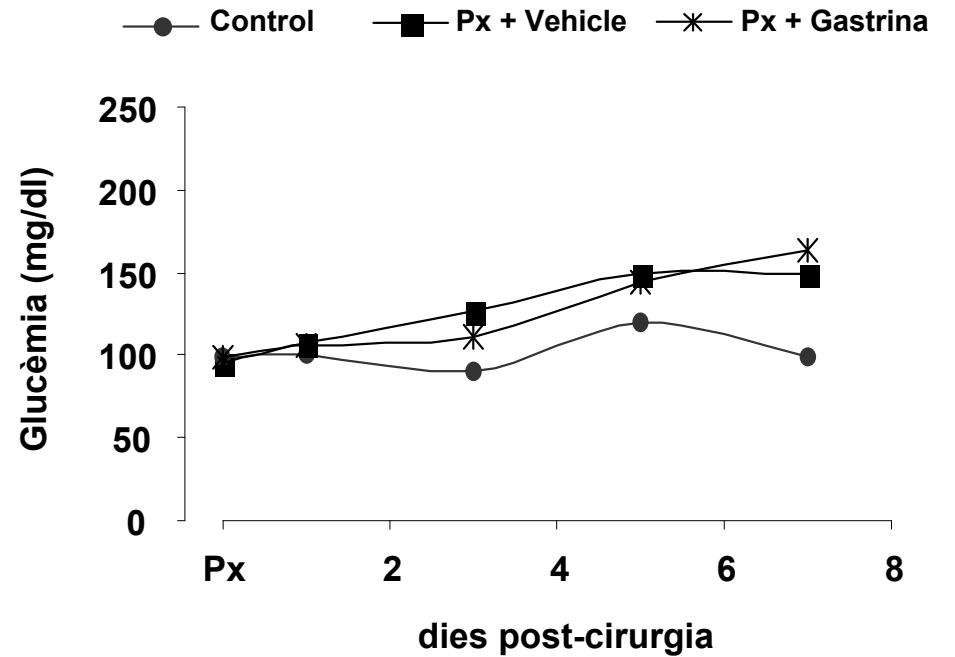
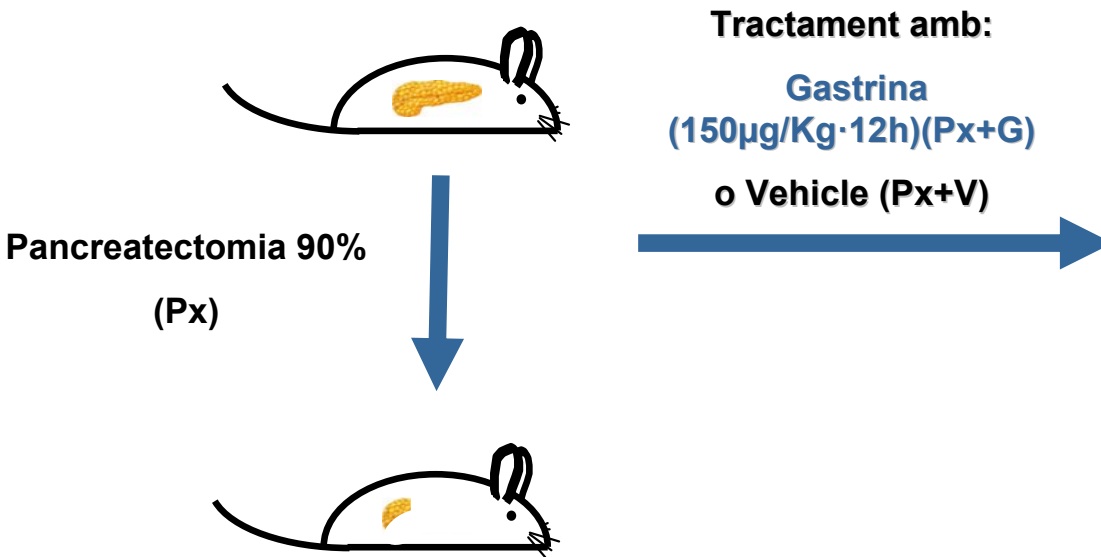
*p ≤ 0.05 vs sham i Px+V

OBJECTIU

Determinar l'efecte del tractament amb gastrina sobre el patró d'expressió gènica de les molècules involucrades en la neogènesi/diferenciació de les cèl·lules beta pancreàtiques en rates pancreatectomitzades

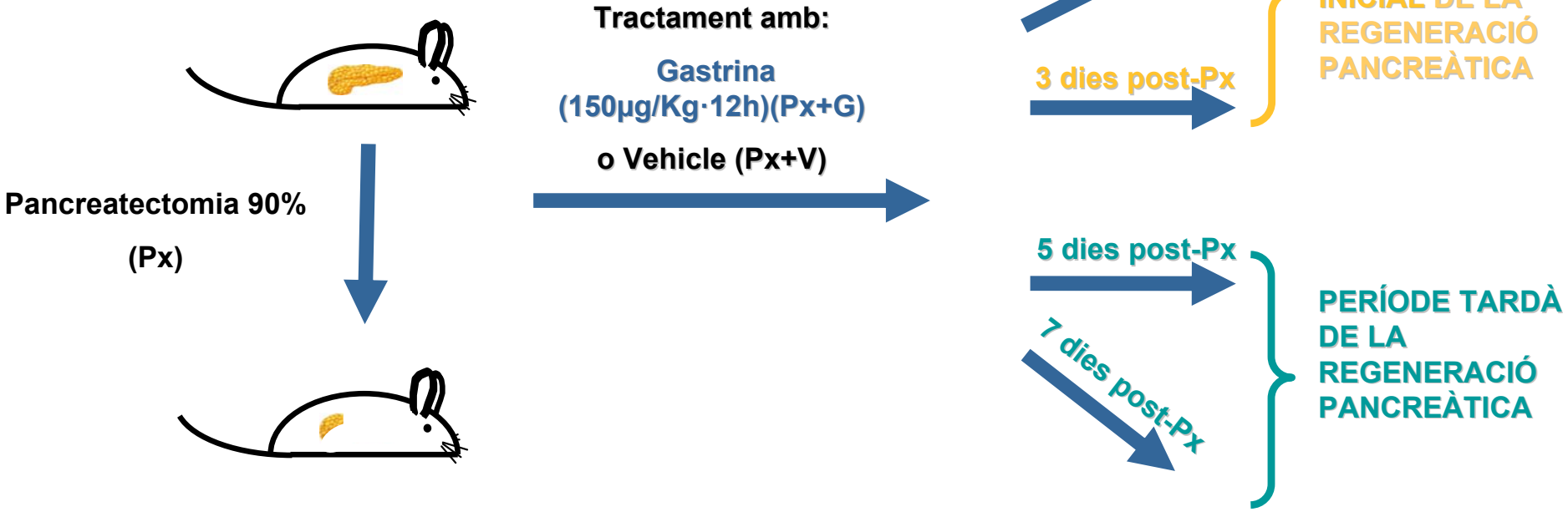
METODOLOGIA

Rates Sprague-Dawley de 4 setmanes d'edat



METODOLOGIA

Rates Sprague-Dawley de 4 setmanes d'edat



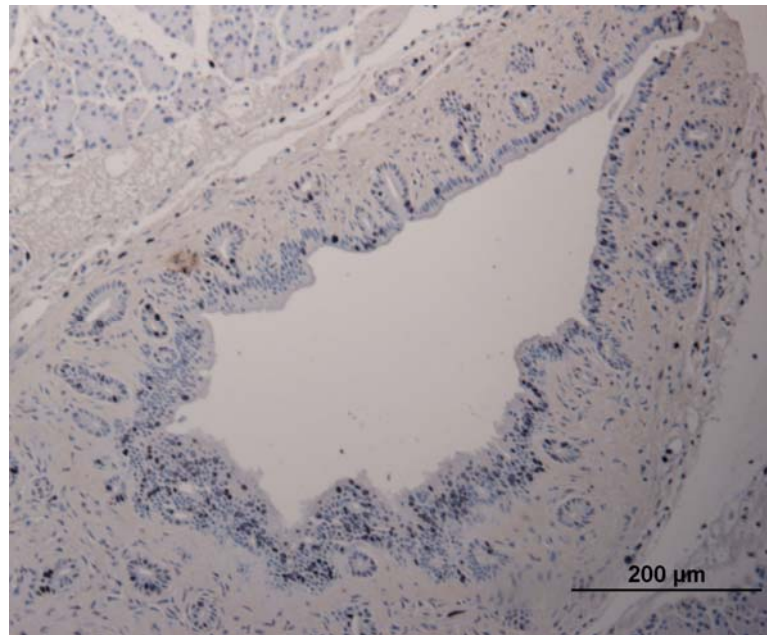
RECUPERACIÓ i EXTRACCIÓ d'RNA TOTAL dels REMANENTS PANCREÀTICS.

RT-PCR quantitativa a temps real (qPCR)

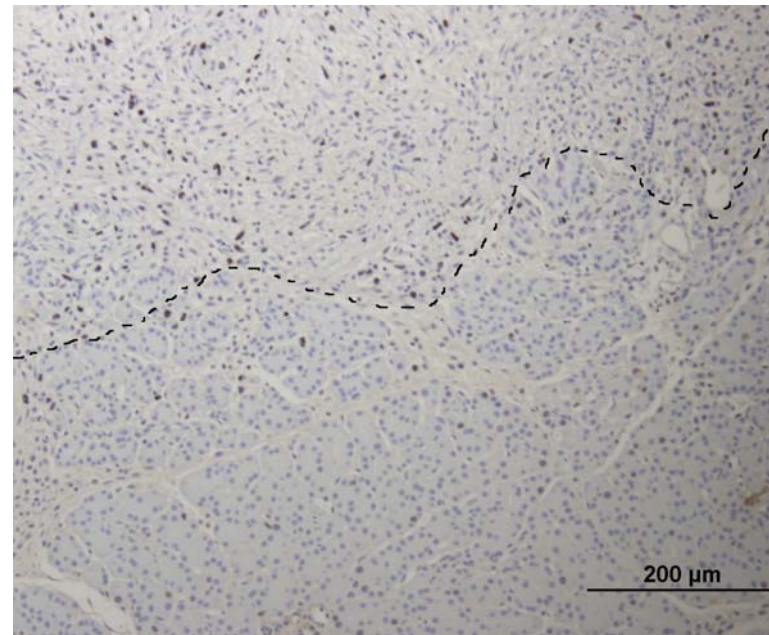
PERÍODE INICIAL DE LA REGENERACIÓ PANCREÀTICA

BrdU dels remanents pancreàtics corresponents al període inicial de regeneració després de la pancreatectomia del 90%

1 dia post-Px



3 dies post-Px



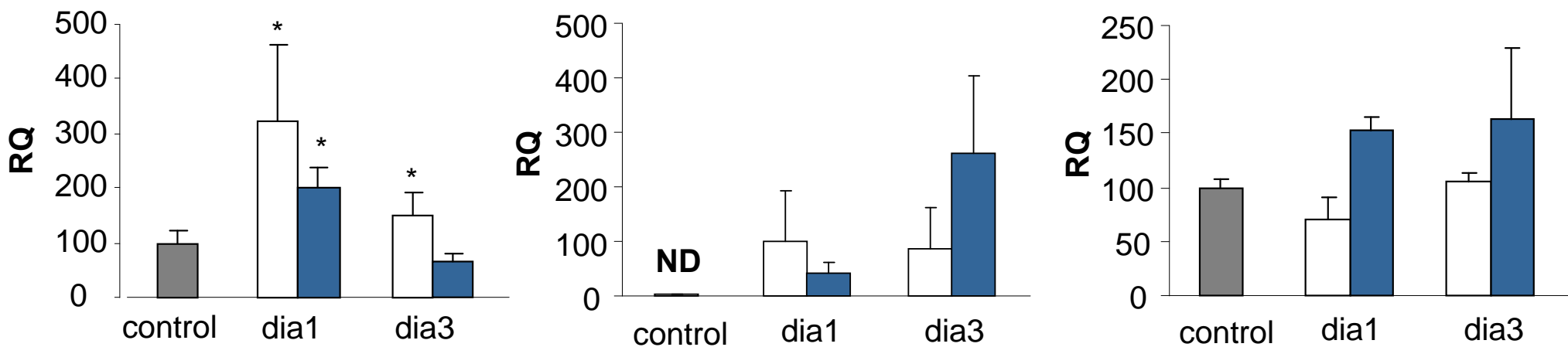
Expressió de *gastrina* i els seus Receptors durant el període inicial de regeneració pancreàtica.

■ Pàncrees control □ Remanent Px + Vehicle ■ Remanent Px + Gastrina

gastrina

cckbr

cckar

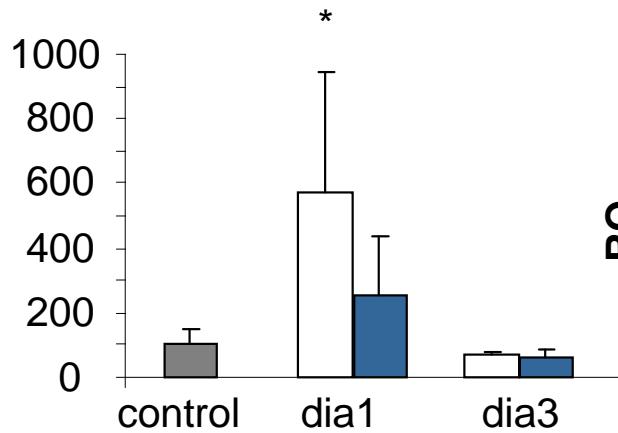


*p ≤ 0.05 vs control

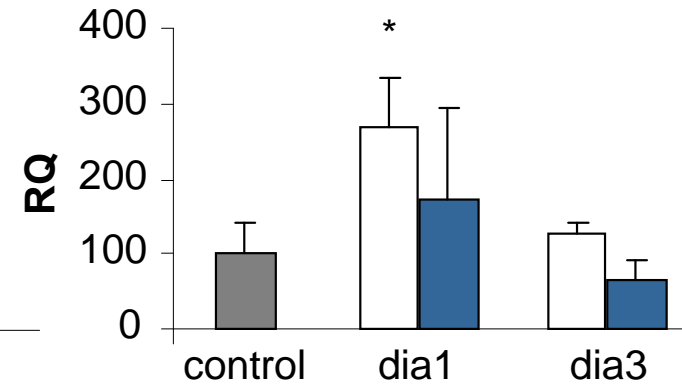
Augment de l'expressió de marcadors ductals i de cèl·lules pluripotencials. El tractament amb Gastrina atenua aquest estímul.

■ Pàncrees control □ Remanent Px + Vehicle ■ Remanent Px + Gastrina

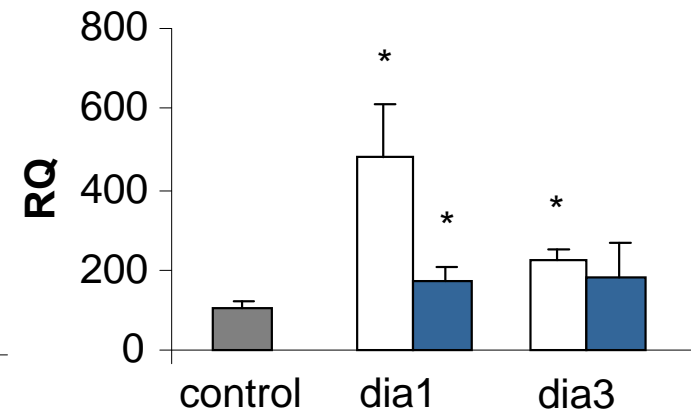
ck20



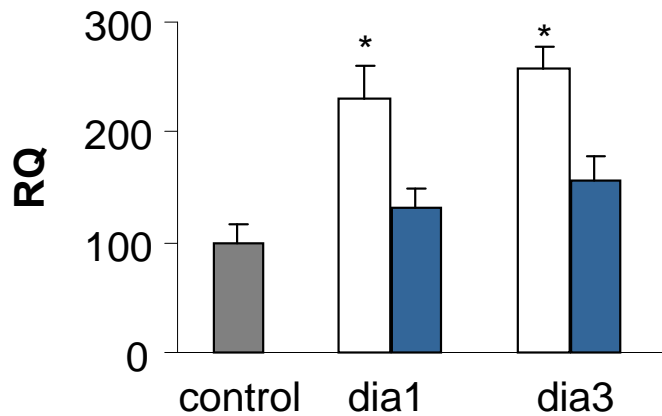
ca2



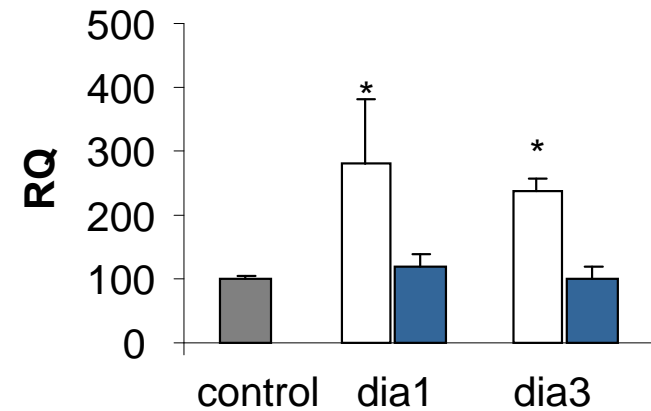
prominina 1/ CD133



hnf1β / TCF2



hnf6

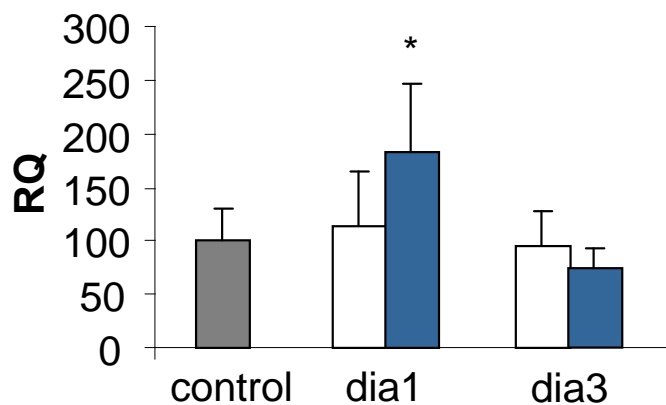


*p ≤ 0.05 vs control

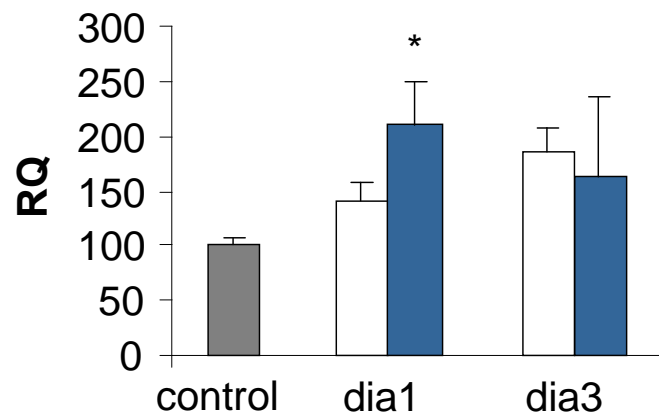
El tractament amb Gastrina potencia l'expressió de *neurogenina 3*, *neuroD1*, *pdx-1* i *nkx6.1*. *mafA* no es veu afectat

■ Pàncrees control □ Remanent Px + Vehicle ■ Remanent Px + Gastrina

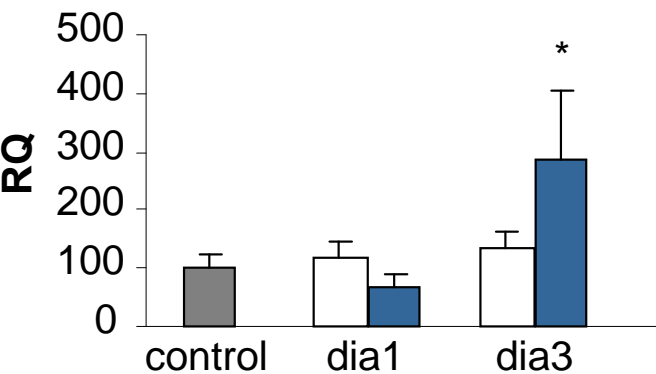
neurog3



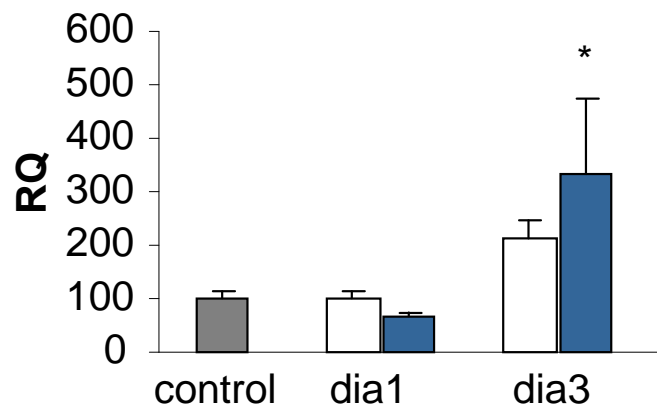
neuroD1



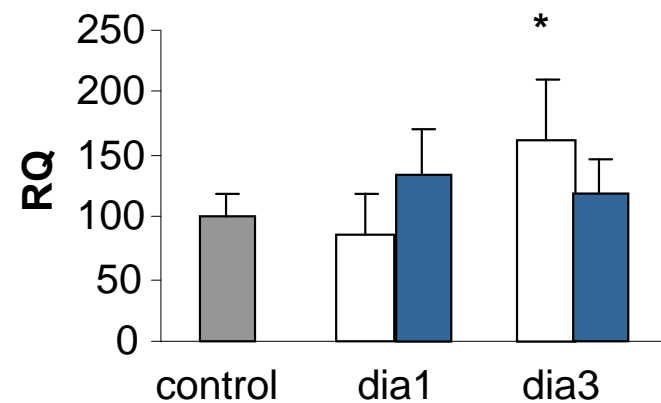
pdx-1



nkx6,1



mafA

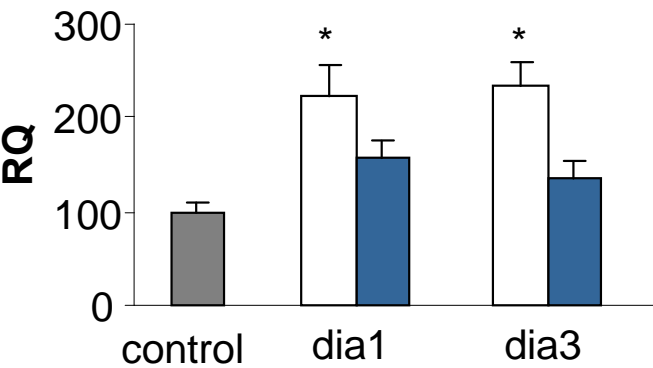


*p ≤ 0.05 vs control

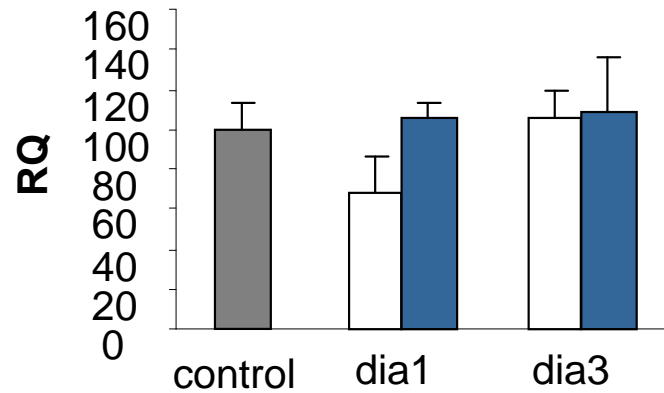
Patró d'expressió de les hormones insulars: increment de *somatostatina* induït per la pancreatectomia i manteniment dels nivells d'*insulina2* i *glucagó*

■ Pàncrees control □ Remanent Px + Vehicle ■ Remanent Px + Gastrina

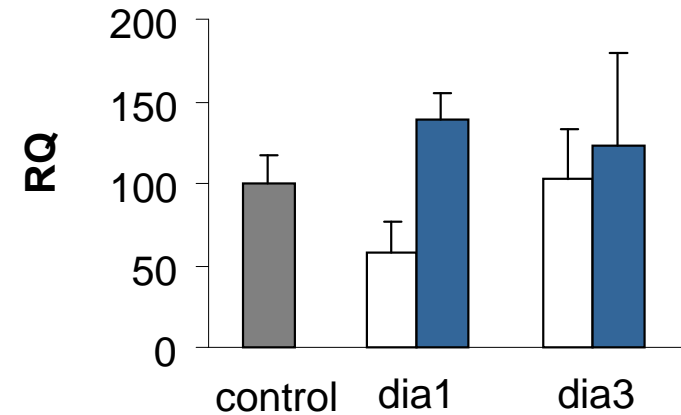
somatostatina



Insulina2



glucagó

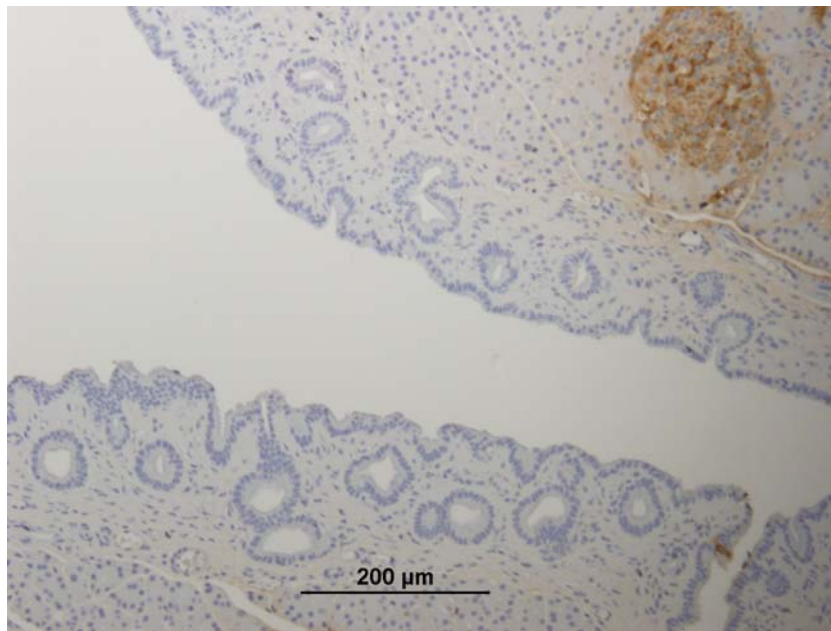


*p ≤ 0.05 vs control

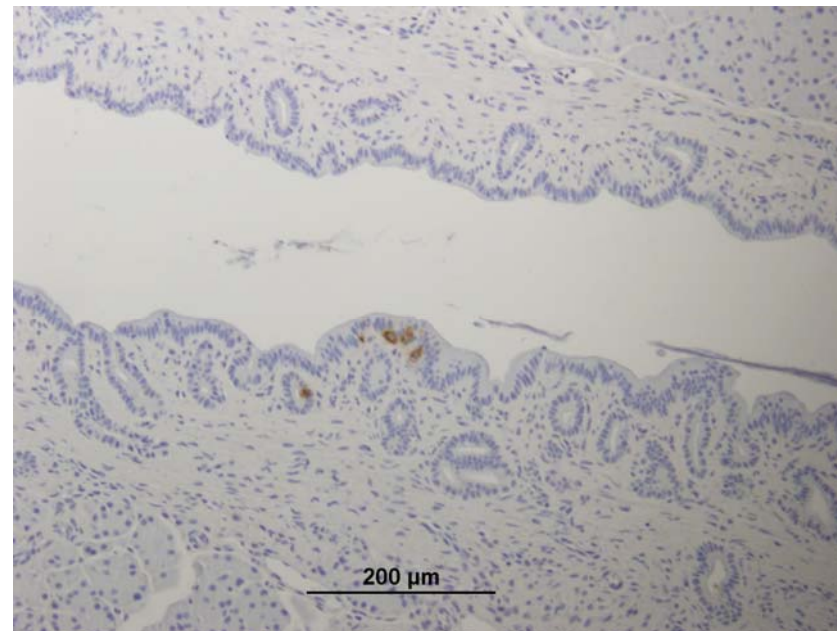
PERÍODE TARDÀ DE LA REGENERACIÓ PANCREÀTICA

BrdU/insulina dels remanents pancreàtics corresponents al període tardà de regeneració després de la pancreatectomia del 90% (Px).

5 dies post-Px



7 dies post-Px



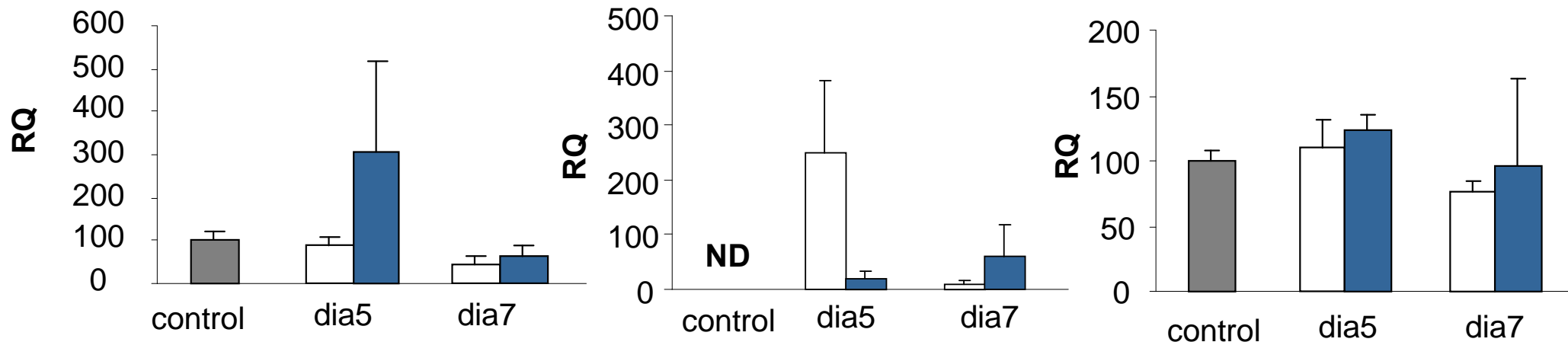
Expressió de *gastrina* i els seus Receptors durant el període tardà de regeneració pancreàtica.

■ Pàncrees control □ Remanent Px + Vehicle ■ Remanent Px + Gastrina

gastrina

cckbr

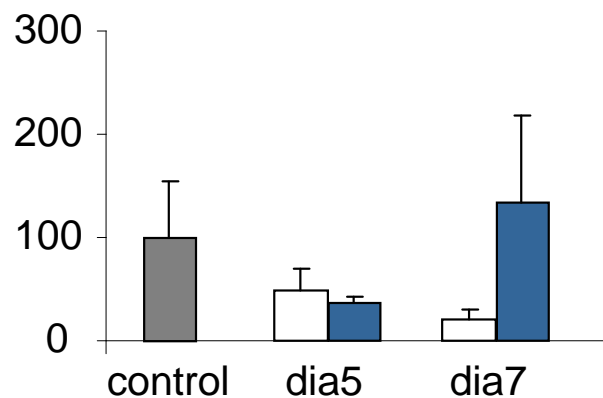
cckar



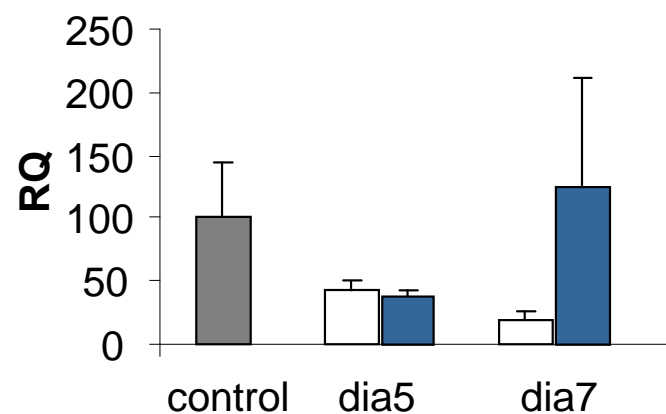
Regressió de l'expressió de marcadors ductals i de cèl·lules pluripotencials.

■ Pàncrees control □ Remanent Px + Vehicle ■ Remanent Px + Gastrina

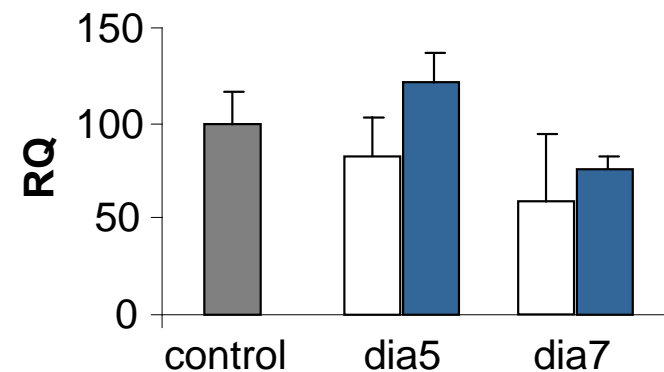
ck20



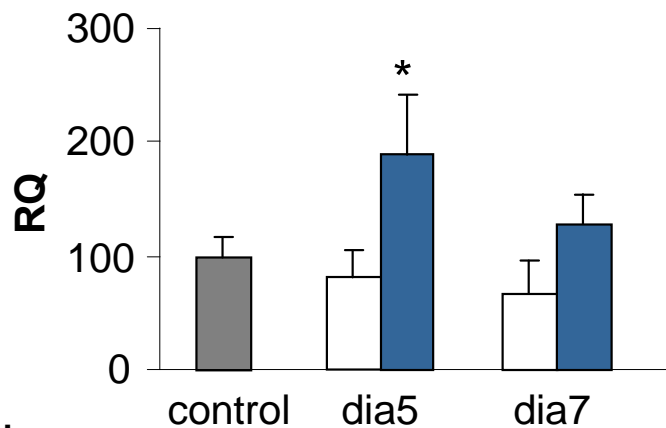
ca2



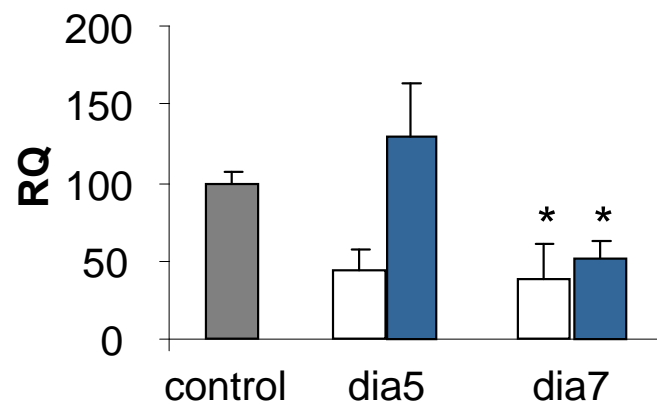
prominina 1/ CD133



hnf1β / tcf2



hnf6

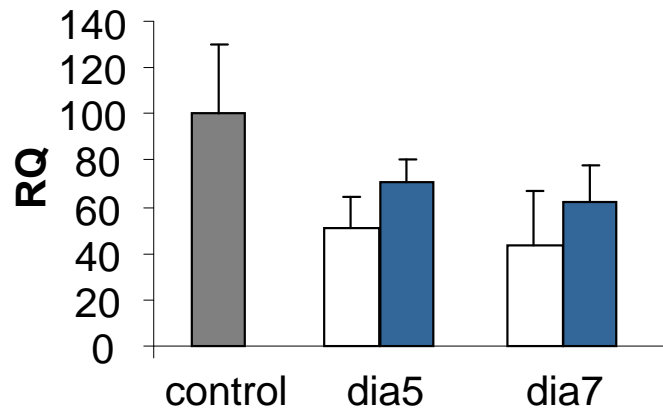


*p ≤ 0.05 vs control

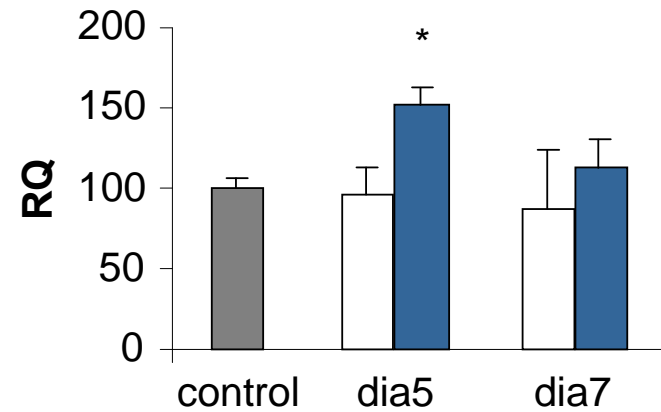
Caiguda de l'expressió dels gens de pdx-1 i nkx6.1. El tractament amb Gastrina evita aquesta reducció.

■ Pàncrees control □ Remanent Px + Vehicle ■ Remanent Px + Gastrina

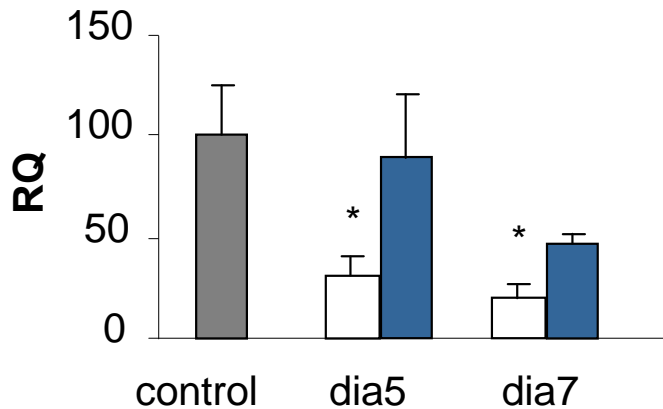
neurog3



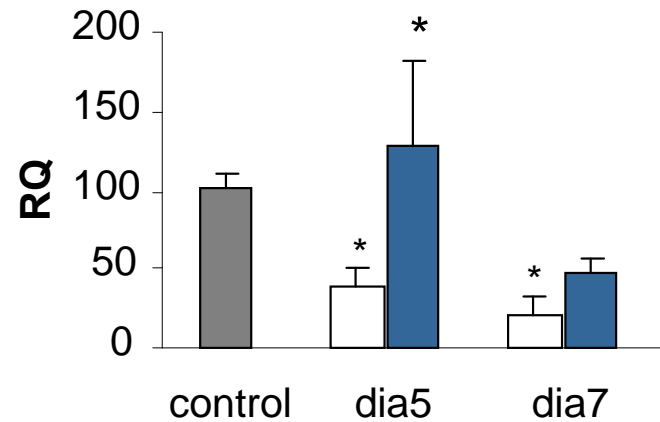
neuroD1



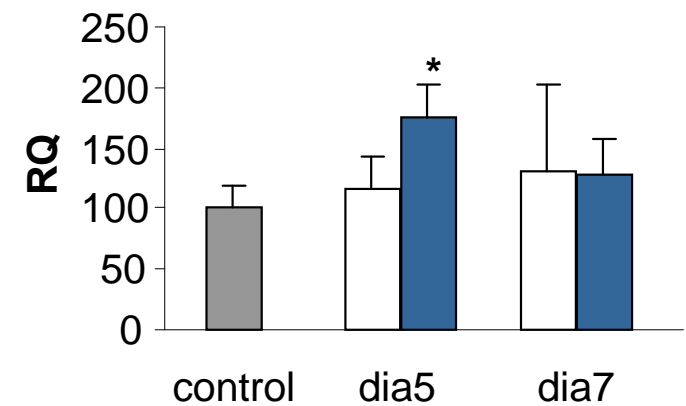
pdx-1



nkx6,1



mafA

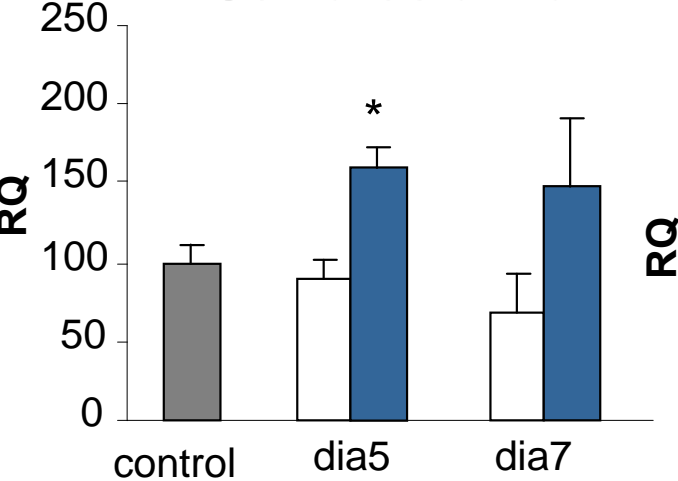


*p ≤ 0.05 vs control

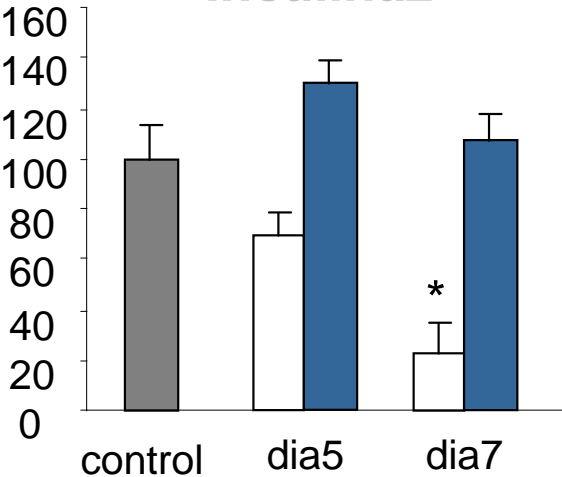
Patró d'expressió de les hormones insulars: el tractament amb Gastrina evita la caiguda de l'expressió del gen d'*insulina2*

■ Pàncrees control □ Remanent Px + Vehicle ■ Remanent Px + Gastrina

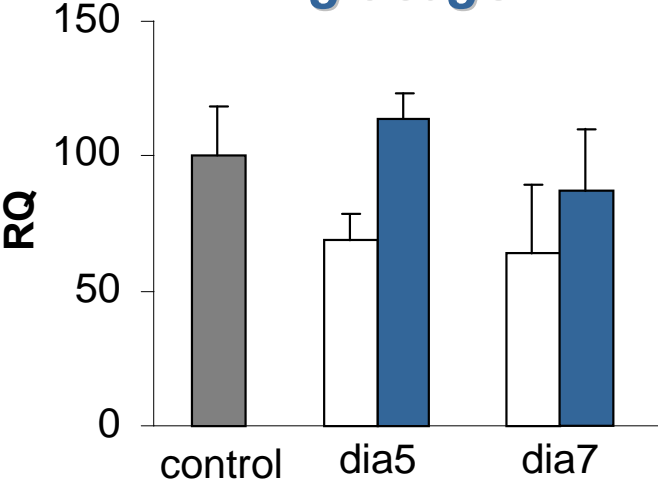
Somatostatina



Insulina2



glucagó



*p ≤ 0.05 vs control

RESUM

Període inicial de la regeneració pancreàtica:

Augmenta l'expressió de *gastrina* i del seu receptor *cckbr* coincidint amb un increment de l'expressió de marcadors ductals i de cèl·lules pluripotencials.

El tractament amb gastrina estimula l'expressió de *neurog3*, *neuroD1*, *pdx-1* i *nkx6.1*.

Període tardà de la regeneració pancreàtica:

S'observa una reducció dràstica dels nivells d'expressió de *pdx-1*, *nkx6.1* i *d'insulina2* en els animals tractats amb vehicle.

El tractament amb gastrina resulta en el manteniment de l'expressió d'aquestes molècules clau per la correcta funcionalitat de les cèl·lules beta.

CONCLUSIÓ:

El tractament amb gastrina estimula l'expressió de gens importants per la nova formació de cèl·lules beta i evita la caiguda de l'expressió de factors de transcripció crucials pel manteniment de l'estat funcional de les cèl·lules beta.