

## FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

### ROL DEL ESTRÉS DEL RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO, ESTRÉS OXIDATIVO Y LA RESPUESTA INFLAMATORIA EN LA DISFUNCIÓN DE LAS CÉLULAS B PANCREÁTICAS INDUCIDA POR DIETA RICA EN FRUCTOSA: SU POSIBLE PREVENCIÓN CON AGENTES ANTIOXIDANTES Y CHAPERONAS QUÍMICAS

Farromeque Vásquez, Sherley

Maiztegui, Barbara (Dir.), Flores, Luis (Codir.)

Facultad de Ciencias Médicas.

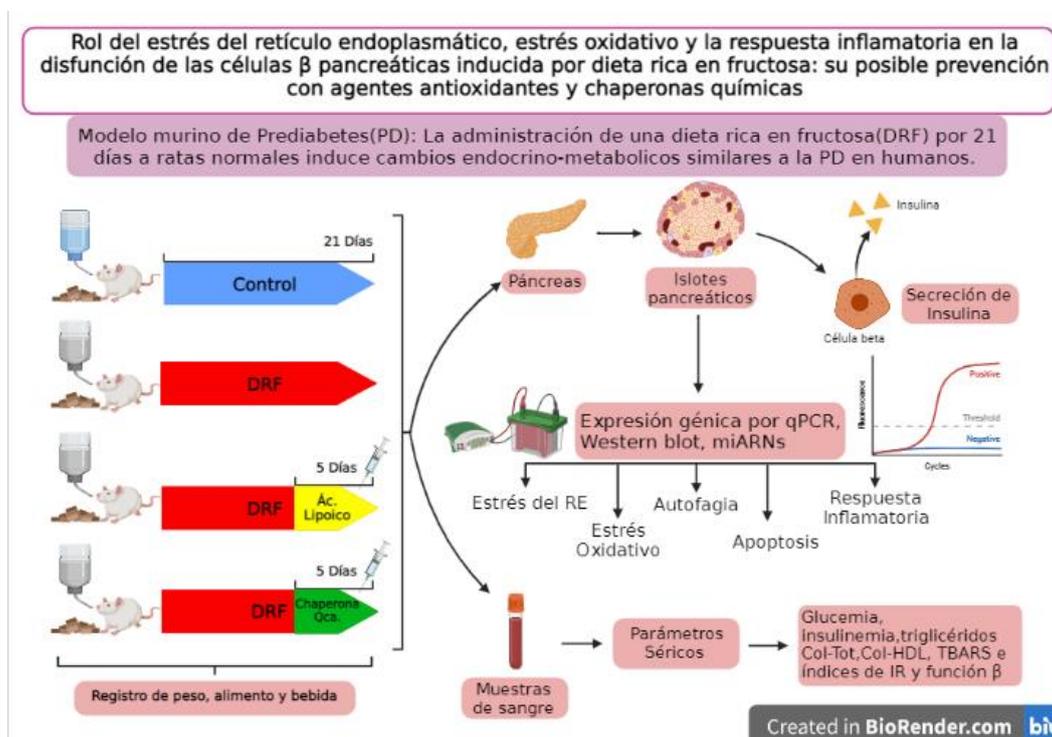
[sfarromeque@med.unlp.edu.ar](mailto:sfarromeque@med.unlp.edu.ar)

**PALABRAS CLAVE:** prediabetes, estrés del retículo, inflamación.

### ROLE OF ENDOPLASMIC RETICULUM STRESS, OXIDATIVE STRESS AND THE INFLAMMATORY RESPONSE IN PANCREATIC BETA CELL DYSFUNCTION INDUCED BY FRUCTOSE RICH DIET: ITS POSSIBLE PREVENTION WITH ANTIOXIDANT AGENTS AND CHEMICAL CHAPERONES

**KEYWORDS:** prediabetes, reticulum stress, inflammation.

#### Resumen gráfico



## Resumen

La Diabetes Tipo 2 (DT2) es una enfermedad crónica grave que se caracteriza por una disminución precoz y progresiva de la masa y función de las células  $\beta$  pancreáticas. Previa a su manifestación, existe un periodo de disfunción metabólica denominado prediabetes (PD) caracterizado por una glucemia en ayunas alterada (GAA), tolerancia a la glucosa alterada (TGA) o ambas, donde ya aparecen las complicaciones micro y macroangiopáticas. La administración de una dieta rica en fructosa (DRF) a ratas normales induce múltiples cambios endócrino-metabólicos similares a los encontrados en la PD humana por lo que resulta un modelo muy útil para estudiar la transición de PD a DT2 y su posible prevención/tratamiento. Los animales alimentados 21 días con una DRF desarrollan hipertrigliceridemia, TGA, insulinoresistencia (IR), hiperinsulinemia e hiperleptinemia. Estos cambios se asocian a un aumento del estrés oxidativo (EO) y a una disminución de la masa de las células  $\beta$  por un aumento de la apoptosis. En la PD, el aumento de la secreción de insulina en respuesta a la IR provoca una sobrecarga funcional de las células  $\beta$  y una consecuente activación del estrés del retículo endoplasmático (RE), desencadenando una respuesta compensatoria que intenta reestablecer la homeostasis del RE y, si no lo logra, promueve la apoptosis. El estrés del RE desencadena alteraciones en la vía de señalización de la insulina y una respuesta inflamatoria que contribuirían a promover la disfunción y disminución de la masa de

células  $\beta$ . A su vez, se ha demostrado que las modificaciones epigenéticas contribuirían al desarrollo de dichas alteraciones claves en la transición de PD a DT2, sin embargo, no está claro el papel que cumplirían los micro ARNs (miARNs) en este complejo mecanismo.

En consecuencia, el objetivo de este trabajo es estudiar el rol del estrés del RE, EO, el proceso inflamatorio y la participación de moduladores epigenéticos (miARNs) en la disfunción de las células  $\beta$  pancreáticas inducida por una DRF. Se evaluará además la prevención del desarrollo de estas alteraciones mediante la administración ip. durante los últimos 5 días de tratamiento, de un agente antioxidante (ácido  $\alpha$ -lipoico) y un inhibidor del estrés del RE (ácido 4-fenil butírico o PBA). Para ello, ratas macho normales se alimentarán 21 días con una dieta comercial estándar (C), ó 10% de fructosa en el agua de bebida (DRF), DRF más ácido  $\alpha$ -lipoico y DRF más PBA. En los 4 grupos experimentales se estudiarán parámetros séricos y nutricionales, función insular, expresión génica (niveles de ARNm y proteína) de marcadores de estrés del RE, autofagia, enzimas antioxidantes, mediadores de la cascada de insulina, de la respuesta inflamatoria y de las diferentes vías apoptóticas y se identificarán moduladores epigenéticos (miARNs) claves en la falla de la masa/función  $\beta$ . Estos resultados nos permitirán desarrollar nuevas estrategias terapéuticas para la prevención/tratamiento de la PD y DT2.