

Trabajos Seleccionados

P35 El INGAP-PP estimula cambios a nivel transcripcional tanto en células endocrinas como no endocrinas del islote

Ana Carolina Heidenreich¹, Agustín Romero¹, Carolina Román², Bárbara Maiztegui², Luis Emilio Flores², Juan José Gagliardino², Santiago Rodríguez Seguí¹

¹INSTITUTO DE FISIOLÓGÍA, BIOLOGÍA MOLECULAR Y NEUROCIENCIAS (IFIBYNE), CONSEJO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS Y TÉCNICAS (CONICET), CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES, ARGENTINA;

²CENTRO DE ENDOCRINOLOGÍA EXPERIMENTAL Y APLICADA (CENEXA), UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA (UNLP)-CONSEJO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS Y TÉCNICAS (CONICET), LA PLATA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES, ARGENTINA

Contacto: agromero102@gmail.com

Introducción: el INGAP-PP, un pentadecapéptido derivado del INGAP (*Islet Neogenesis Associated Protein*), potencia la secreción de insulina frente al estímulo de glucosa, aumenta la masa de células β insulares y las protege de la acción citotóxica de la estreptozotocina. Estas evidencias nos permiten proponerlo como un posible recurso terapéutico para la prediabetes y diabetes tipo 2.

Objetivos: estudiar los mecanismos, a nivel transcriptómico, que condicionan los efectos del INGAP-PP destacando la contribución de distintos tipos celulares en su rol terapéutico.

Materiales y métodos: se aislaron islotes de rata Wistar macho normales y se cultivaron 4 días en ausencia o presencia de INGAP-PP y glucosa 11 mM. Luego de comprobar el efecto potenciador del INGAP-PP sobre la secreción de insulina inducida por glucosa 16,7 mM, se extrajo ARN de los islotes de ambos grupos y se realizó una secuenciación masiva (RNA-seq).

Resultados: se encontraron 1.303 genes que cambian su expresión de manera significativa ($p < 0,05$), 55 de los cuales no estaban registrados en el genoma de rata. Valiéndonos de datos públicos de scRNA-seq (single cell RNAseq), se encontró que el INGAP-PP estimula, en forma directa o indirecta, cambios a nivel transcripcional en varios tipos celulares, endocrinos y o no endocrinos, presentes en el islote. Un análisis de GSEA (*Gene Set Enrichment Analysis*) permitió vincular la expresión de estos genes con distintos procesos biológicos. Nuestros resultados sugieren que el INGAP-PP, además de actuar sobre procesos intracelulares ya descritos, afectaría nuevas vías de señalización, tales como las mediadas por Rho, Ras y el receptor de muerte. Además, indican que estimula el remodelado de la matriz extracelular, evidenciando la sobreexpresión de distintos tipos de colágenos, elastina y metaloproteasas. En función de datos de sc-RNA-Seq, se pudo vincular la expresión de estos genes con una población de células residentes en los islotes, las Células Estrelladas Pancreáticas, vinculadas con funciones de mantenimiento estructural y secreción de componentes de la matriz extracelular.

Conclusiones: nuestros resultados proponen nuevos mecanismos de acción ejercidos por INGAP-PP que involucran a distintos tipos celulares no-endocrinos del islote.

P35 **INGAP-PP stimulates changes at the transcriptional level in both endocrine and non-endocrine cells of the Islet**

Ana Carolina Heidenreich¹, Agustín Romero¹, Carolina Román², Bárbara Maiztegui², Luis Emilio Flores², Juan José Gagliardino², Santiago Rodríguez Seguí¹

¹INSTITUTE OF PHYSIOLOGY, MOLECULAR BIOLOGY AND NEUROSCIENCES (IFIBYNE), NATIONAL COUNCIL OF SCIENTIFIC AND TECHNICAL INVESTIGATIONS (CONICET), AUTONOMOUS CITY OF BUENOS AIRES, ARGENTINA; ²CENTER OF EXPERIMENTAL AND APPLIED ENDOCRINOLOGY (CENEXA), LA PLATA NATIONAL UNIVERSITY (UNLP) -NATIONAL SCIENTIFIC AND TECHNICAL RESEARCH COUNCIL (CONICET), LA PLATA, BUENOS AIRES PROVINCE, ARGENTINA

Contacto: agromero102@gmail.com

Introduction: INGAP-PP, a pentadecapeptide derived from INGAP (Islet Neogenesis Associated Protein), enhances insulin secretion against glucose stimulation, increases the mass of islet β cells and protects them from the cytotoxic action of streptozotocin. These evidences allow us to propose it as a possible therapeutic resource for prediabetes and type 2 diabetes.

Objective: To study the mechanisms, at the transcriptomic level, that condition the effects of INGAP-PP, highlighting the contribution of different cell types in its therapeutic role.

Materials and Methods: Normal male Wistar rat islets were isolated and cultured for 4 days in the absence or presence of INGAP-PP and 11 mM glucose. After verifying the enhancing effect of INGAP-PP on insulin secretion induced by 16.7 mM glucose, RNA was extracted from the islets of both groups and massive sequencing (RNA-seq) was performed.

Results: 1303 genes were found that change their expression significantly ($p < 0.05$), 55 of which were not registered in the rat genome. Using public data from scRNA-seq (single cell RNAseq), it was found that INGAP-PP stimulates, directly or indirectly, changes at the transcriptional level in various cell types, endocrine and non-endocrine, present in the Islet. A GSEA (Gene Set Enrichment Analysis) analysis made it possible to link the expression of these genes with different biological processes. Our results suggest that INGAP-PP, in addition to acting on intracellular processes already described, would affect new signaling pathways, such as those mediated by Rho, Ras and the death receptor. Furthermore, they indicate that it stimulates the remodeling of the extracellular matrix, showing the overexpression of different types of collagens, elastin and metalloproteases. Based on data from sc-RNA-Seq, the expression of these genes could be linked to a population of cells resident in the islets, the Pancreatic Stellate Cells, linked to functions of structural maintenance and secretion of components of the extracellular matrix.

Conclusion: Our results propose new mechanisms of action exerted by INGAP-PP that involve different non-endocrine cell types of the islet.