

LABORATORIO DE DIABETES Y OBESIDAD EXPERIMENTALES

PRESENTACIÓN DEL GRUPO

El Laboratorio de Diabetes y Obesidad Experimentales, dirigido por el Dr. Ramon Gomis, desarrolla la investigación en el conocimiento de la fisiopatología de diferentes tejidos implicados en el desarrollo de estas enfermedades, principalmente en el estudio del páncreas y del tejido adiposo. Para este menester cuenta con 6 equipos interrelacionados formados por biólogos, farmacéuticos, bioquímicos y médicos, asistidos por técnicos de laboratorio, e integrados en el marco de l'Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) de Barcelona. Debido a su ubicación, anexa al recinto del Hospital Clínic de Barcelona, el grupo dispone de un contacto permanente con los investigadores clínicos así como el acceso a muestras humanas, lo cual permite ampliar su campo de investigación. En este sentido, un aspecto destacado del grupo es la larga experiencia en la obtención de islotes pancreáticos humanos y su utilización en diferentes líneas de investigación.

El grupo forma parte de la red REDIMET, dependiente del Instituto de Salud Carlos III, y mantiene colaboraciones con grupos de investigación nacionales e internacionales.

DIABETES Y OBESIDAD

La Diabetes Mellitus (DM) es un grupo de desórdenes metabólicos con la hiperglucemia como una manifestación común. La enfermedad conlleva una reducción en la calidad y la esperanza de vida, así como un mayor riesgo de sufrir otras complicaciones, como enfermedades cardiovasculares, neuropatías o insuficiencias renales.

Su prevalencia e incidencia están aumentando de manera alarmante en todo el mundo, estimándose que en los próximos 20 años se doblará la cifra actual de 150 millones de personas afectadas por DM tipo 2. Un punto a destacar es el hecho que hasta hace poco tiempo se consideraba que este tipo de DM afectaba a personas en edad adulta, pero los últimos estudios demuestran que cada vez hay una mayor incidencia en adolescentes y niños.

La clasificación actual de la DM diferencia entre DM tipo 1, DM tipo 2 y otras DM asociadas a diferentes estados, enfermedades o ingestión de β -tóxicos entre otras causas. La DM tipo 1 es de carácter autoinmune, con destrucción de la célula β pancreática, que lleva a la ausencia de producción de insulina, la hormona encargada de mantener una correcta homeóstasis de la

glucosa. La DM tipo 2 se caracteriza por un defecto en la secreción de insulina de la célula β así como por una resistencia a la hormona por parte de los tejidos periféricos (hígado, músculo y tejido adiposo). La DM tipus 2 es la forma más común de DM y está asociada tanto a factores genéticos como medioambientales. En este sentido hay que remarcar la estrecha relación observada entre obesidad y diabetes. La obesidad ha llegado a ser en los últimos años una epidemia emergente, siendo un factor de riesgo para desarrollar enfermedades cardiovasculares, pulmonares, osteoarticulares y diabetes. Además se ha detectado un gran aumento de la obesidad infantil asociada a la aparición de DM tipo 2. El aumento en la incidencia de la obesidad está ligado a un incremento en la ingesta calórica y un mayor sedentarismo. Los diferentes estudios demuestran también que entre las causas de obesidad hay un componente genético. No obstante todavía son desconocidos los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo de la obesidad.

¿Cómo pueden los estudios actuales beneficiar a los pacientes? Los diferentes tipos de DM son causados por numerosas y variadas alteraciones, conocidas algunas pero desconocidas en la inmensa mayoría. Y lo mismo podemos decir respecto a la obesidad. La identificación de genes, proteínas y/o tipos celulares implicados en el desarrollo de la diabetes y/o la obesidad nos permitirá conocer mejor la fisiopatología de la enfermedad, lo cual conllevará un avance en el diagnóstico y el diseño de tratamientos. Por otro lado, la profundización en el conocimiento del desarrollo y la fisiología de los tipos celulares implicados, ya sean células β o adipocitos, nos llevará a entender mejor su funcionamiento y seremos capaces de reemplazar la(s) parte(s) de la maquinaria causante(s) de la enfermedad.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN DEL GRUPO

1-Fisiopatología del islote pancreático

Investigadores principales: Dr. Ramon Gomis, Dra. Anna Novials, Dr. Albert Barberà

Líneas de investigación:

- Estudio de las bases moleculares que regulan la masa de la célula β pancreática.
- Análisis de los efectos del tejido adiposo sobre la replicación de la célula β .
- Identificación de las dianas terapéuticas del tungstato de sodio.
- Determinación de los mecanismos moleculares que llevan a la formación de amilina.

2-Mecanismos moleculares implicados en la etiopatogenia de la DM tipo 1

Investigadora principal: Dra. Conxi Mora

Líneas de investigación:

- Estudio de los mecanismos moleculares inmunológicos que inducen la muerte de las células β , en la diabetes autoinmune desde un punto de vista inmunológico.
- Regulación de la respuesta autoinmune ante las células β pancreáticas que muestran actividad replicativa incrementada debido a la hiperactividad de la cinasa Cdk4.

3-Factores de transcripción y desarrollo embrionario del páncreas

Investigadora principal: Dra. Rosa Gasa

Líneas de investigación:

- Estudio de las redes transcripcionales que intervienen en la formación de las células β durante el desarrollo embrionario del páncreas.

4-Metabolismo energético y regulación mitocondrial

Investigadores principales: Dr. Ramon Gomis, Dra. Mamen Carmona

Líneas de investigación:

- Caracterización funcional y molecular de las mitocondrias del tejido adiposo blanco en la fisiopatología de la obesidad.
- Estudio de los efectos del tungstato de sodio sobre la diferenciación adipocitaria y el metabolismo energético del adipocito.
- Estudio del efecto del tungstato de sodio en la vía de señalización de la leptina.

5-Análisis del proteoma del tejido adiposo

Investigadores principales: Dr. Ramon Gomis, Dra. Sílvia Barceló

Líneas de investigación:

- Análisis del perfil protéico del tejido adiposo en modelos animales de obesidad y de resistencia a la insulina.
- Análisis del perfil protéico del tejido adiposo humano.

6-Señalización molecular en modelos de resistencia a la insulina

Investigadora principal: Dra. Perla Kaliman

Líneas de investigación:

- Estudio de los mecanismos moleculares que provocan el desarrollo de la resistencia a la insulina en el modelo animal de distrofia miotónica.
- Estudio del efecto del estrés agudo y crónico en la regulación de la homeóstasis de glucosa en modelos de resistencia a la insulina.

PUBLICACIONES RECIENTES

- Novials A, Rodriguez-Manas L, Chico A, El Assar M, Casas S, Gomis R. (2007) *Amylin and hypertension: association of an amylin -g132a gene mutation and hypertension in man, and amylin-induced endothelium dysfunction in the rat.* J Clin Endocrinol Metab. Jan 9. DOI: 10.1210/jc.2006-1980.
- Morinigo R, Musri M, Vidal J, Casamitjana R, Delgado S, Lacy AM, Ayuso C, Gomis R, Corominola H. (2006) *Intra-abdominal fat adiponectin receptors expression and cardiovascular metabolic risk factors in obesity and diabetes.* Obes Surg 16(6):745-51.
- Conget I, Piquer S, Julia M, Gomis R, Esmatjes E, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Gilabert R, Ricart MJ, Fernandez-Cruz L, Manyalich M. (2006) *Feasibility and safety of pancreatic islet transplantation in the liver by portal vein catheterization using the transjugular route.* Transplantation 81(8):1220-1.
- Musri MM, Corominola H, Casamitjana R, Gomis R, Parrizas M. (2006) *Histone H3 lysine 4 dimethylation signals the transcriptional competence of the adiponectin promoter in preadipocytes.* J Biol Chem. 281(25):17180-8.
- Gomez-Ramos A, Dominguez J, Zafra D, Corominola H, Gomis R, Guinovart JJ, Avila J. (2006) *Inhibition of GSK3 dependent tau phosphorylation by metals.* Curr Alzheimer Res. 3(2):123-7.
- Barcelo-Batllori S, Corominola H, Claret M, Canals I, Guinovart J, Gomis R. (2005) *Target identification of the novel antiobesity agent tungstate in adipose tissue from obese rats.* Proteomics 5(18):4927-35.

-Claret M, Corominola H, Canals I, Saura J, Barcelo-Batlloiri S, Guinovart JJ, Gomis R. (2005) *Tungstate decreases weight gain and adiposity in obese rats through increased thermogenesis and lipid oxidation*. *Endocrinology* 146(10):4362-9.

-Claret M, Corominola H, Canals I, Nadal B, Chavanieu A, Pfeiffer B, Renard P, Gorostiaga C, Delagrangre P, Grassy G, Gomis R. (2004) *S 23521 decreases food intake and body weight gain in diet-induced obese rats*. *Obes Res.*12(10):1596-603.

-Marzo N, Mora C, Fabregat ME, Martin J, Usac EF, Franco C, Barbacid M, Gomis R. (2004) *Pancreatic islets from cyclin-dependent kinase 4/R24C (Cdk4) knockin mice have significantly increased beta cell mass and are physiologically functional, indicating that Cdk4 is a potential target for pancreatic beta cell mass regeneration in Type 1 diabetes*. *Diabetologia* 47(4):686-94.

-Novials A, Mato E, Lucas M, Franco C, Rivas M, Santisteban P, Gomis R. (2004) *Mutation at position -132 in the islet amyloid polypeptide (IAPP) gene promoter enhances basal transcriptional activity through a new CRE-like binding site*. *Diabetologia* 47(7):1167-74.

-Coronado-Pons I, Novials A, Casas S, Clark A, Gomis R. (2004) *Identification of iduronate-2-sulfatase in mouse pancreatic islets*. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 287(5):E983-90.

-Fernandez-Alvarez J, Barbera A, Nadal B, Barcelo-Batlloiri S, Piquer S, Claret M, Guinovart JJ, Gomis R. (2004) *Stable and functional regeneration of pancreatic beta-cell population in nSTZ-rats treated with tungstate*. *Diabetologia* 47(3):470-7.

-Barbera A, Gudayol M, Eto K, Corominola H, Maechler P, Miro O, Cardellach F, Gomis R. (2003) *A high carbohydrate diet does not induce hyperglycaemia in a mitochondrial glycerol-3-phosphate dehydrogenase-deficient mouse*. *Diabetologia* 46(10):1394-401.

-Benito C, Gomis R, Fernandez-Alvarez J, Usac EF, Gallart T. (2003) *Transcript expression of two Iglambda rearrangements and RAG-1/RAG-2 in a mature human B cell producing IgMlambda islet cell autoantibody*. *J Clin Immunol.* 23(2):107-18.