

LABORATORI DE DIABETIS I OBESITAT EXPERIMENTALS

PRESENTACIÓ DEL GRUP

El Laboratori de Diabetis i Obesitat Experimentals, dirigit pel Dr. Ramon Gomis, desenvolupa la recerca en el coneixement de la fisiopatologia de diferents teixits implicats en el desenvolupament d'aquestes malalties, principalment en l'estudi del pàncreas i del teixit adipós. Per aquest tasca compta amb 6 equips interrelacionats formats per biòlegs, farmacèutics, bioquímics i metges, assistits per tècnics de laboratori, i integrat en el marc de l'Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) de Barcelona. Alhora per la seva ubicació, annexa al recinte de l'Hospital Clínic de Barcelona, el grup disposa d'un contacte permanent amb els investigadors clínics així com l'accés a mostres humanes la qual cosa permet ampliar el seu camp d'investigació. En aquest sentit, un aspecte destacat del grup és la llarga experiència en l'obtenció d'illots pancreàtics humans i la seva utilització en diferents línies de recerca.

El grup forma part de la xarxa REDIMET, depenent del Instituto de Salud Carlos III, i manté col·laboracions amb grups de recerca nacionals i internacionals.

DIABETIS I OBESITAT

La Diabetis Mellitus (DM) és un grup de desordres metabòlics amb la hiperglucèmia com a manifestació comú. La malaltia comporta una reducció en la qualitat i l'esperança de vida, així com un major risc de patir altres afectacions com malalties cardiovasculars, neuropaties o insuficiències renals.

La seva prevalença i incidència estan augmentant de manera alarmant arreu del món, estimant-se que en els propers 20 anys es doblarà la xifra actual de 150 milions de persones afectades per DM tipus 2. Un punt a destacar és el fet que fins fa poc temps es considerava que aquest tipus de DM afectava a persones en edat adulta, però els darrers estudis demostren que cada cop hi ha una major incidència en adolescents i infants.

La classificació actual de la DM diferencia entre DM tipus 1, DM tipus 2 i altres DM associades a diferents malalties o ingestió de β -tòxics entre d'altres causes. La DM tipus 1 és de caràcter autoimmune, amb destrucció de la cèl·lula β pancreàtica, que porta a l'absència de producció d'insulina, la hormona encarregada de mantenir una correcta

homeòstasi de la glucosa. La DM tipus 2 es caracteritza per un defecte en la secreció d'insulina de la cèl·lula β així com per una resistència a la hormona per part dels teixits perifèrics (fetge, múscul i teixit adipós). La DM tipus 2 és la forma més comú de DM i està associada tant a factors genètics com medioambientals. En aquest sentit cal remarcar l'estreta relació observada entre obesitat i diabetis. La obesitat ha esdevingut en els darrers anys una epidèmia emergent, sent un factor de risc per desenvolupar malalties cardiovasculars, pulmonars, osteoarticulars i diabetis. A més s'ha detectat un gran augment de la obesitat infantil associada a l'aparició de DM tipus 2. L'augment en la incidència de la obesitat està lligat a un increment en la ingesta calòrica i un major sedentarisme. Els diferents estudis demostren també que entre les causes d'obesitat hi ha un component genètic. No obstant encara són desconeguts els mecanismes moleculars implicats en el desenvolupament de l'obesitat.

Com poden els estudis actuals beneficiar als pacients? Els diferents tipus de DM són causats per nombroses i variades alteracions, conegudes algunes però desconegudes en la immensa majoria. I el mateix podem dir pel que fa a la obesitat. La identificació de gens, proteïnes i/o tipus cel·lulars implicats en el desenvolupament de la diabetis i/o la obesitat ens permetrà conèixer millor la fisiopatologia de la malaltia la qual cosa comportarà un avenç en el diagnòstic i el disseny de tractaments. D'altra banda l'aprofundiment en el coneixement del desenvolupament i la fisiologia dels tipus cel·lulars implicats, ja siguin cèl·lules β o adipòcits, ens portarà a entendre millor el seu funcionament i serem capaços de reemplaçar la(les) part(s) de la maquinària causant(s) de la malaltia.

LÍNIES DE RECERCA DEL GRUP

1-Fisiopatologia del illot pancreàtic

Investigadors principals: Dr. Ramon Gomis, Dra. Anna Novials, Dr. Albert Barberà

Línies de recerca:

- Estudi de les bases moleculars que regulen la massa de la cèl·lula β pancreàtica.
- Anàlisi dels efectes del teixit adipós sobre la replicació de la cèl·lula β .
- Identificació de les dianes terapèutiques del tungstat de sodi.
- Determinació dels mecanismes moleculars que porten a la formació d'amilina.

2-Mecanismes moleculars implicats en l'etiopatogènia de la DM tipus 1

Investigador principal: Dra. Conxi Mora

Línies de recerca:

- Estudi dels mecanismes moleculars immunològics que indueixen la mort de les cèl·lules β , en la diabetis autoimmune des d'un punt de vista immunològic.
- Regulació de la resposta autoimmune davant les cèl·lules β pancreàtiques que mostren activitat replicativa incrementada degut a la hiperactivitat de la cinasa Cdk4.

3-Factors de transcripció i desenvolupament embrionari del pàncreas

Investigador principal: Dra. Rosa Gasa

Línies de recerca:

- Estudi de les xarxes transcripcionals que intervenen en la formació de les cèl·lules β durant el desenvolupament embrionari del pàncreas.

4-Metabolisme energètic i regulació mitocondrial

Investigadors principals: Dr. Ramon Gomis, Dra. Mamen Carmona

Línies d'investigació:

- Caracterització funcional i molecular dels mitocondris del teixit adipós blanc en la fisiopatologia de la obesitat.
- Estudi dels efectes del tungstat de sodi sobre la diferenciació adipocitària i el metabolisme energètic de l'adipòcit.
- Estudi de l'efecte del tungstat de sodi en la via de senyalització de la leptina.

5-Anàlisi del proteoma del teixit adipós

Investigadors principals: Dr. Ramon Gomis, Dra. Sílvia Barceló

Línies d'investigació:

- Anàlisi del perfil proteic del teixit adipós en models animals d'obesitat i de resistència a la insulina.
- Anàlisi del perfil proteic del teixit adipós humà.

6-Senyalització molecular en models de resistència a la insulina

Investigadors principals: Dra. Perla Kaliman

Línies d'investigació:

- Estudi dels mecanismes moleculars que provoquen el desenvolupament de la resistència a la insulina en el model animal de distròfia miotònica.
- Estudi de l'efecte de l'estrès agut i crònic en la regulació de l'homeòstasi de glucosa en models de resistència a la insulina.

PUBLICACIONS RECENTS

-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-Batllori 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-Batllori 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.

