

## ***Laboratorio de Programación genómica de las células beta y diabetes***

Hospital Clínic de Barcelona. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer. Villarroel 170. Laboratori IDIBAPS #411.

Barcelona 08036.

[www.idibaps.ub.edu/GPB.htm](http://www.idibaps.ub.edu/GPB.htm)

[jferrer@clinic.ub.es](mailto:jferrer@clinic.ub.es)

### **Miembros del equipo:**

Jorge Ferrer (Coordinador)

Joan Marc Servitja (Investigador Ramon y Cajal)

Merce Martin (investigadora postdoctoral JDRF)

Miguel Angel Maestro (investigador postdoctoral)

Thien-phong Vu Manh (investigador postdoctoral)

Dimitri Petrov (Doctorando)

Joris Van Arensbergen (Doctorando)

Myriam Solar (Doctorando)

Carlos Castaño (Biólogo Técnico)

Vanessa Grau (Técnico)

### **Lineas de investigación**

Las distintas formas de diabetes mellitus son causadas por una insuficiencia de las células beta que producen insulina. En la diabetes tipo 1, hay una destrucción de las células beta, que obligan al tratamiento con insulina de por vida. En la diabetes tipo 2, coexisten una función alterada de las células beta con una acción defectuosa de la insulina (resistencia a la insulina). Dependiendo de la gravedad esta forma de diabetes puede ser tratada con dieta, medicación oral, o insulina. Existe un grupo mucho más reducido de personas que tienen diabetes por mutaciones en un gen, siendo el más frecuente HNF1A. En todas las formas de diabetes, el tratamiento optimizado permite reducir de forma notable el riesgo de desarrollar complicaciones crónicas como ceguera e insuficiencia renal, pero en la práctica estas complicaciones no se consiguen evitar en muchas personas.

En los últimos años se ha demostrado que es posible normalizar la glucemia en personas con diabetes tipo 1 mediante el trasplante de islotes de células beta pancreáticas. Sin embargo, deben vencerse múltiples obstáculos antes de que este tipo de tratamiento pueda ser una realidad. Uno de ellos es que sólo existen islotes disponibles para tratar un número muy reducido de personas. Es por ello que una de las principales prioridades en la investigación en diabetes tipo 1 está encaminada a generar células beta artificialmente. Para que esto sea posible, es necesario primero comprender cómo se gestan normalmente las células beta, y cuales son los mecanismos que permiten que estas células segreguen la cantidad justa de insulina de acuerdo con las necesidades del organismo en cada

momento. Otra opción terapéutica futura consiste en conseguir que el organismo de una persona con diabetes tipo 1 regenere nuevas células beta. Para ello es preciso comprender en qué situaciones puede el organismo producir nuevas células beta, y qué señales pueden acelerar este proceso o bien inducirlo de forma artificial.

Nuestro laboratorio tiene diferentes proyectos encaminados a responder a preguntas fundamentales en este área. Uno de ellos, financiado por Juvenile Diabetes Research Foundation ([www.jdrf.org](http://www.jdrf.org)), se basa en emplear un modelo de ratón modificado genéticamente que hemos creado para establecer de forma inequívoca qué células del páncreas pueden dar lugar a células beta en diferentes contextos del desarrollo embrionario, o bien tras diversos estímulos que inducen regeneración pancreática.

Otra línea de trabajo, financiada por el proyecto colaborativo de la Unión Europea "Betacell therapy for the treatment of diabetes" ([www.betacelltherapy.org](http://www.betacelltherapy.org)), estudia cómo vencer los impedimentos para que se pueda transformar un tipo celular en otro.

El grupo también estudia los genes HNF1A y HNF4A, los cuales desempeñan un papel tan decisivo en las células beta que una mutación en sólo una de las dos copias del gen produce diabetes mellitus en humanos. Con la ayuda de un proyecto colaborativo de la Unión Europea llamado Eurodia ([www.eurodia.info](http://www.eurodia.info)), estudiamos las redes genéticas que son controladas por estos genes y que permiten que las células beta activen un "programa" de genes indispensable para que estas lleven a cabo su función.

### **Publicaciones seleccionadas:**

Pearson ER, Boj SF, Steele AM, Barrett T, Stals K, Shield JP, Ellard S, Ferrer J, Hattersley AT. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. PLoS Med. 2007 Apr;4(4):e118.

Ferrer J, Martin M, Servitja JM. Putting pancreatic cell plasticity to the test. J Clin Invest. 2007 Apr;117(4):859-62.

Servitja JM, Ferrer J. Transcriptional networks controlling pancreatic development and beta cell function. Diabetologia. 2004 Apr;47(4):597-613. Review.

Maestro MA, Boj SF, Luco RF, Pierreux CE, Cabedo J, Servitja JM, German MS, Rousseau GG, Lemaigre FP, Ferrer J. Hnf6 and Tcf2 (MODY5) are linked in a gene network operating in a precursor cell domain of the embryonic pancreas. Hum Mol Genet. 2003 Dec 15;12(24):3307-14. Epub 2003 Oct 21.

Boj SF, Parrizas M, Maestro MA, Ferrer J. A transcription factor regulatory circuit in differentiated pancreatic cells.  
Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 Dec 4;98(25):14481-6. Epub 2001 Nov 20.

Parrizas M, Maestro MA, Boj SF, Paniagua A, Casamitjana R, Gomis R, Rivera F, Ferrer J.  
Hepatic nuclear factor 1-alpha directs nucleosomal hyperacetylation to its tissue-specific transcriptional targets.  
Mol Cell Biol. 2001 May;21(9):3234-43.

Stoffers DA, Ferrer J, Clarke WL, Habener JF. Early-onset type-II diabetes mellitus (MODY4) linked to IPF1.  
Nat Genet. 1997 Oct;17(2):138-9.