

## **Conferencias y Simposios**

### **SIMPOSIO 17: Falla de la célula beta**

Coordinadora: Dra. Alicia Jawerbaum

#### **Respuesta de la célula beta a la inflamación**

Dr. Marcelo Perone

Laboratorio de Inmuno-Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Instituto de Investigaciones en Medicina Traslacional (IIMT), Facultad de Ciencias Biomédicas-Universidad Austral, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Ciudad de Buenos Aires, Argentina

El dogma actual entiende la patogénesis de la diabetes, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en particular, como que la resistencia a la insulina causa agotamiento de la célula beta lo que posteriormente provoca hiperglucemia y luego glucosuria. Recientemente se ha propuesto que la resistencia a la insulina, hiperglucemia y glucosuria actuarían como respuestas contrarregulatorias que evitan una excesiva acumulación de nutrientes en los tejidos. Si estos mecanismos fallan, disparan hiperactivación del sistema inmune innato y sus efectos nocivos. Los mediadores inflamatorios del sistema inmune son producidos por células inmunes y virtualmente, todas las células parenquimales responden a éstos en condiciones de inflamación contribuyendo al deterioro progresivo de la célula beta y a las complicaciones de la diabetes.

Se conoce la susceptibilidad de las células beta al efecto citotóxico mediado por citoquinas inflamatorias en la DM1. Las células beta expresan altos niveles del receptor de IL-1 $\beta$ , y contrariamente a las células alfa, expresan mediadores tóxicos como la sintasa inducible de óxido nítrico cuando se exponen a citoquinas inflamatorias (Böni-Schnetzler 2009).

Existe un incremento en la incidencia de enfermedades crónicas relacionadas con la edad, incluyendo desórdenes metabólicos como la diabetes. Hay evidencia que los mecanismos que conducen el envejecimiento y enfermedades relacionadas con la edad se superponen. Estos mecanismos se identificaron como: adaptación al estrés, epigenética, inflamación, daño macromolecular, metabolismo, proteostasis, células madre y regeneración; todos interconectados entre sí y notoriamente convergen en inflamación (Ghiasi 2019). En la diabetes son de importancia la inflamación crónica de bajo grado que ocurre durante el envejecimiento y la que promueve el exceso de nutrientes, denominados en inglés "*inflammaging*" y "*metaflammation*" respectivamente.

Algunas citoquinas inflamatorias se expresan en islotes pancreáticos de modelos animales de diabetes y también en islotes pancreáticos de pacientes diabéticos. El efecto de la inflamación y de las citoquinas inflamatorias puede culminar, según su intensidad, en disfunción, de-diferenciación y/o muerte de la célula beta (Blum 2014).

Presentaré el destino de la célula beta en situaciones de inflamación. Actualmente, el tratamiento en DM2 se dirige a suprimir la producción de glucosa en el hígado, incrementar la sensibilidad a la insulina y/o aumentar la producción de insulina por la célula beta ya estresada; y en la DM1 administración de insulina. Mostraré trabajos experimentales destacando la importancia de preservar la sobrevivida y/o revertir el fenotipo funcional maduro de la célula beta.

Asimismo presentaré nuevos resultados, de nuestro laboratorio, empleando una molécula pequeña con potencial para mejorar la funcionalidad de la célula beta en un microambiente inflamatorio desfavorable.

Palabras clave: célula beta; diabetes mellitus.

### **Bibliografía**

- Böni-Schnetzler M, Boller S, Debray S, Bouzakri K, Meier DT, Prazak R, Julie Kerr-Conte J, Pattou F, Ehses JA, Schuit FC, Donath MY. Free Fatty Acids Induce a Proinflammatory Response in Islets via the Abundantly Expressed Interleukin-1 Receptor I. *Endocrinology* 2009; 150:5218-29.
- Ghiasi SM, Dahlby T, Andersen CH, Haataja L, Petersen S, Omar-Hmeadi M, Yang M, Pihl C, Bresson SE, Khilji MS, Klindt K, Cheta O, Perone MJ, Tyrberg B, Prats C, Barg S, Tengholm A, Arvan P, Mandrup-Poulsen T, Marzec MT. The endoplasmic reticulum chaperone glucose-regulated protein 94 is essential for proinsulin handling. *Diabetes* 2019; 68(4):747-760.
- Blum B, Roose AN, Barrandon O, Maehr R, Arvanites AC, Davidow LS, Davis JC, Peterson QP, Rubin LL, Melton DA. Reversal of  $\beta$  cell de-differentiation by a small molecule inhibitor of the TGF $\beta$  pathway. *Elife*. 2014 Sep 16;3:e02809.

## **SYMPOSIUM 17: Beta cell failure**

Coordinator: Dra. Alicia Jawerbaum

### **Beta cell response to inflammation**

Dr. Marcelo Perone

Immuno-Endocrinology, Diabetes and Metabolism Laboratory, Translational Medicine Research Institute (IIMT, for its Spanish acronym), School of Biomedical Sciences-Austral University, National Council for Scientific and Technical Research (CONICET), City of Buenos Aires, Argentina

The current dogma understands the pathogenesis of diabetes, especially type 2, as the resistance to insulin that causes the exhaustion of the beta-cell, which will later cause hyperglycemia and, subsequently, glycosuria. It has been recently proposed that resistance to insulin, hyperglycemia and glycosuria might act as counterregulatory responses which prevent the excessive accumulation of nutrients in the tissue. If these mechanisms fail, the hyperarousal of the innate immune system and its harmful effects will sharply increase. The inflammatory mediators of the immune system are produced by immune cells and, practically, all parenchymal cells respond to them in inflammatory conditions, contributing to the progressive damage of the beta<sup>+</sup> cell and to diabetes complications.

The susceptibility of the beta-cell to the cytotoxic effect caused by the inflammatory cytokines in T1D is well-known. Beta-cells show high levels of receptor IL-1 $\beta$  and, contrary to what happens with alpha-cells, they exhibit toxic mediators such as inducible nitric oxide synthase, when exposed to inflammatory cytokines (Böni-Schnetzler 2009).

There is an increase in the impact of chronic diseases related to age, including metabolic disorders such as diabetes. There is sound evidence that indicates that the mechanisms that lead to aging and diseases related to age overlap. Said mechanisms have been identified as: stress adaptation, epigenetics, inflammation, macromolecular damage, metabolism, proteostasis, stem cells and regeneration; all of them are interconnected and, notoriously, they happen to converge in inflammation (Ghiasi 2019). In diabetes, it is of utmost importance the chronic low-grade inflammation that occurs during aging and the one that promotes the excess of nutrients, known as inflammaging and metaflammation, respectively.

There are some inflammatory cytokines that express themselves in pancreatic islets from animal's forms of diabetes and, in the same way, in pancreatic islets from diabetic patients. The effect of the inflammation and the inflammatory cytokines can end in, depending on their intensity, the diffusion, the dedifferentiation or the death of the beta-cell (Blum 2014).

I will present the destination of the beta-cell in situations of inflammation. Currently, treatment for T2D is aimed towards suppressing the production of glucose in the liver, incrementing sensitivity to insulin, and increasing the production of insulin through the exhausted beta-cell. For T1D, it is directed towards the administration of insulin. I will show experimental works highlighting the importance of preserving the survival of the beta-cell or reversing the mature functional phenotype of the beta-cell.

I will show new results, from our laboratory, employing a small molecule with the potential to improve the functionality of the beta-cell in an unfavorable inflammatory microenvironment.

Key words: beta cell; diabetes mellitus.

### **Bibliography**

- Böni-Schnetzler M, Boller S, Debray S, Bouzakri K, Meier DT, Prazak R, Julie Kerr-Conte J, Pattou F, Ehses JA, Schuit FC, Donath MY. Free Fatty Acids Induce a Proinflammatory Response in Islets via the Abundantly Expressed Interleukin-1 Receptor I. *Endocrinology* 2009; 150:5218-29.
- Ghiasi SM, Dahlby T, Andersen CH, Haataja L, Petersen S, Omar-Hmeadi M, Yang M, Pihl C, Bresson SE, Khilji MS, Klindt K, Cheta O, Perone MJ, Tyrberg B, Prats C, Barg S, Tengholm A, Arvan P, Mandrup-Poulsen T, Marzec MT. The endoplasmic reticulum chaperone glucose-regulated protein 94 is essential for proinsulin handling. *Diabetes* 2019; 68(4):747-760.
- Blum B, Roose AN, Barrandon O, Maehr R, Arvanites AC, Davidow LS, Davis JC, Peterson QP, Rubin LL, Melton DA. Reversal of  $\beta$  cell de-differentiation by a small molecule inhibitor of the TGF $\beta$  pathway. *Elife*. 2014 Sep 16;3:e02809.