

Conferencias y Simposios

1º Bloque: Fisiología y biología molecular de la célula beta y del islote

Desarrollo celular y función del islote

Dra. Anabel Rojas

Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER), Sevilla, España

Cómo se forman los órganos durante el desarrollo embrionario es un problema fundamental en biología que también tiene profundas implicaciones para las enfermedades humanas. Así, muchas patologías se originan como consecuencia de fallos durante el desarrollo embrionario. Además, la reactivación aberrante de programas genéticos embrionarios en células adultas contribuye a múltiples enfermedades. Nuestro avance en el estudio de las redes transcripcionales que operan durante el desarrollo embrionario demostró ser de gran utilidad para desarrollar estrategias para generar células de interés *in vitro* a partir de células madre pluripotentes. Asimismo, la reactivación aberrante de los programas genéticos embrionarios contribuye a varias patologías pancreáticas, entre ellas, la pancreatitis, cáncer y diabetes.

Nuestro conocimiento sobre las redes transcripcionales que operan durante el desarrollo del páncreas y en la función de las células beta adulta ha aumentado enormemente durante la última década. Entre los factores de transcripción clave involucrados en estos procesos se identificaron dos miembros de la familia de factores de transcripción del tipo dedo de zinc GATA, GATA4 y GATA6. En humanos se ha descrito una asociación entre mutaciones en los genes GATA6 y GATA4, y la agenesia congénita del páncreas.

Utilizando modelos de ratón *knockout* condicional, nuestro grupo dilucidó los mecanismos subyacentes a la agenesia pancreática vinculada a mutaciones en los genes GATA en humanos. Nuestro trabajo describe el papel clave de los factores GATA4 y GATA6 para la proliferación y diferenciación de las células progenitoras pancreáticas. Los factores GATA también se expresan en células beta adultas productoras de insulina y son cruciales para su funcionamiento. La pérdida de GATA6 en las células beta conduce a intolerancia a la glucosa y defectos en la biosíntesis y secreción de insulina. Los estudios futuros determinarán si la deficiencia de factores GATA podrían contribuir al desarrollo de diabetes en humanos.

Palabras clave: redes transcripcionales; célular beta.

Bibliografía

- Villamayor L, Rodríguez-Seguel E, Carrasco M, Araujo R, Quesada I, Martinelli P, Soria B, Martín F, Cano DA, Rojas A. GATA6 controls insulin biosynthesis and secretion in adult β -cell. *Diabetes* 2018; 63:448-460.
- Cano DA, Soria B, Martín F, Rojas A. Transcriptional control of mammalian pancreas organogenesis. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2013; 71(13):2383-402.
- Carrasco M, Delgado I, Soria B, Martín F, Rojas A. GATA4 and GATA6 control mouse pancreas organogenesis. *Journal of Clinical Investigation* 2012; 122(10):3504-3515.
- De Franco E, Shaw-Smith C, Flanagan SE, Shepherd MH; International NDM Consortium, Hattersley AT, Ellard S. GATA6 mutations cause a broad phenotypic

spectrum of diabetes from pancreatic agenesis to adult-onset diabetes without exocrine insufficiency. *Diabetes* 2013 Mar; 62(3):993-7.

1st Block: Physiology and molecular biology of the beta cell and the islet

Cell development and islet function

Dr. Anabel Rojas

Andalusian Center for Molecular Biology and Regenerative Medicine (CABIMER), Seville, Spain

How organs are formed during embryonic development is a fundamental problem in biology but it also has profound implications for human disease. Thus, many diseases originate as a consequence of failures during embryonic development. Also, aberrant reactivation of embryonic genetic programs in adult cells contribute to multiple pathologies, including pancreatitis, cancer, and diabetes. More recently, our advance in the understanding of the molecular embryonic pathways has proven very useful to develop strategies to generate *in vitro* cells of interest from pluripotent stem cells. Also, aberrant reactivation of embryonic genetic programs contributes to several pancreatic pathologies including pancreatitis, cancer and diabetes.

Our understanding of the transcriptional network regulating the formation of pancreas, and more specifically insulin-producing beta cells, have increased enormously during the last decade. Among the key transcription factors involved in pancreas formation, two members of the GATA zinc finger transcription factor family, GATA4 and GATA6, have been identified. Interestingly, an association between GATA6 and GATA4 mutations and human congenital pancreas agenesis has been reported. Using conditional knockout mouse models, our group have described the potential mechanisms underlying pancreatic agenesis in humans with GATA mutations. We have found that GATA4 and GATA6 are involved in various stages of pancreas formation, including proliferation and differentiation of the pancreatic progenitor cells. Moreover, GATA factors are also required for proper adult beta cell function. Thus, loss of GATA6 in beta cells leads to glucose intolerance and defects in insulin biosynthesis and secretion in mice. Future studies will determine whether deficiency in GATA factors might play a more general role in beta cell dysfunction in diabetes mellitus in humans.

Key words: transcriptional network; beta cell.

Bibliography

- Villamayor L, Rodríguez-Seguel E, Carrasco M, Araujo R, Quesada I, Martinelli P, Soria B, Martín F, Cano DA, Rojas A. GATA6 controls insulin biosynthesis and secretion in adult β -cell. *Diabetes* 2018; 63: 448-460
- Cano DA, Soria B, Martín F, Rojas A. Transcriptional control of mammalian pancreas organogenesis. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2013; 71(13):2383-402.
- Carrasco M, Delgado I, Soria B, Martín F, Rojas A. GATA4 and GATA6 control mouse pancreas organogenesis. *Journal of Clinical Investigation* 2012; 122 (10):3504-3515.
- De Franco E, Shaw-Smith C, Flanagan SE, Shepherd MH; International NDM Consortium, Hattersley AT, Ellard S. GATA6 mutations cause a broad phenotypic spectrum of diabetes from pancreatic agenesis to adult-onset diabetes without exocrine insufficiency. *Diabetes* 2013 Mar; 62(3):993-7.