

Estatus energético, respuesta autofágica, y papel de la AMP-proteín quinasa en las células beta pancreáticas

Almudena García Carrasco

agcarrasco@estumail.ucm.es

Tutor

Carlos Guillén Viejo

Resumen: La masa de células beta es el principal sensor energético del organismo, mediante una fina regulación de los niveles de insulina permite mantener la homeostasis metabólica. Por esta razón, el estudio de los mecanismos que regulan la proliferación, muerte y supervivencia de la célula beta son de suma importancia. La AMP-proteína quinasa (AMPK) es el sensor molecular de los niveles energéticos de la célula, participando en la regulación de secreción de insulina, proliferación y múltiples rutas metabólicas.

Recientemente se ha puesto de manifiesto la importancia de la autofagia como mecanismo de control de calidad citoplasmática y fuente de energía en situaciones de estrés energético, por lo que su papel en supervivencia celular parece claro. En este trabajo estudiamos la relación entre el estatus energético celular, papel de AMPK y la respuesta autofágica mediada por la ruta TSC/mTORC1 (*mammalian target of rapamycin complex 1*).

Para realizar el trabajo hemos contado con líneas de célula beta provenientes de insulinoma como las MIN6 o INS-1E, la actividad de AMPK ha sido modulada mediante el uso de agonistas (deprivación energética, 2-desoxiglucosa, metformina), o construcciones para expresar una forma constitutivamente activa (T172D) o un dominante negativo (K45R).

Encontramos que las células beta son altamente sensibles al estrés energético por deprivación de glucosa cuando son comparadas con otros tipos celulares. La autofagia juega un papel protector en este escenario, pues su inhibición química aumenta la muerte celular. Sin embargo, el bloqueo de mTORC1 con rapamicina (inductor de autofagia) aumenta sensiblemente la supervivencia. Además, la falta de una AMPK funcional produce una mayor muerte celular en condiciones de estrés energético y una diferente modulación de la autofagia. Mediante el uso de diferentes agentes químicos que nos permiten modular la ruta AMPK/TSC/mTORC1 y la actividad autofágica, hemos puesto de manifiesto que el papel tanto de AMPK como de la autofagia son claves para la supervivencia de la célula beta en condiciones de estrés energético.

Palabras clave: Células beta. AMPK. Energía. Autofagia.

Investigación Básica
Póster

Recibido: 23 marzo 2011.
Aceptado: 26 marzo 2011.