

# **Efecto de la hiperactividad de la cdk4 en la fisiología del islote pancreático y en el desarrollo de la diabetes autoinmune**

Tesis doctoral presentada por  
**NÚRIA MARZO ADAM**  
para optar al grado de Doctora en Bioquímica  
Laboratorio Experimental de Diabetes. IDIBAPS

Directores :  
Dra. Concepció Mora Giral  
Dr. Ramon Gomis de Barbarà

Programa de doctorado Biología y Patología Celulares del  
Departamento de Biología Celular y Anatomía Patológica.

Bienio 2001-2003

Tutor: Dr. Carles Enrich



UNIVERSITAT DE BARCELONA



## **II.-HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



**Hipótesis de trabajo**

Ante el hallazgo de Rane et.al de que la Cdk4 es esencial para la proliferación post-natal de la célula  $\beta$  [42] y de que su hiperactividad (modelo Cdk4R24C) causa hiperplasia de la masa  $\beta$ -celular, las hipótesis de trabajo planteadas en la presente tesis son:

1. A pesar del efecto de la molécula Cdk4 en la proliferación de la célula  $\beta$ , la hiperactividad de la Cdk4 no debería alterar la fisiología del islote.
2. La molécula Cdk4 podría estar implicada en la proliferación de las células  $\beta$  de los islotes pancreáticos humanos, del mismo modo que ocurre en los ratones. Si éste es el caso, la Cdk4 constituiría una diana terapéutica potencial en el proceso de regeneración de la masa  $\beta$ -celular, para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1.
3. La hiperplasia  $\beta$  celular provocada por la molécula Cdk4R24C podría inducir tolerancia inmunológica hacia los autoantígenos pancreáticos de la DMT1 en la cepa NOD, y al mismo tiempo, proveer al organismo de una fuente de regeneración de la masa  $\beta$ -celular ya destruida a partir de las células  $\beta$  aún existentes. De esta forma, la hiperplasia de la masa  $\beta$ -celular inhibirá el proceso autoinmune y reparará el daño ocasionado por el mismo.

Ante esta hipótesis, los **objetivos básicos** que la presente tesis plantea son los siguientes:

1. Investigar el efecto de la expresión de la Cdk4R24C en la fisiología del islote pancreático en ratones CD1/129
2. Investigar el efecto de la expresión de la Cdk4R24C en la proliferación de la célula  $\beta$ , en islotes humanos infectados con vectores lentivirales
3. Investigar el efecto de la expresión de la Cdk4R24C en el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 1 en ratones NOD