



Fundació
La Marató de TV3

22è SIMPOSIUM
Diabetis i Obesitat



ANÀLISI GLOBAL DE L'ACTIVITAT QUINASA EN TEIXIT ADIPÓS PER TROBAR DIFERÈNCIES MOLECULARS ENTRE SUBJECTES OBESOS METABÒLICAMENT SANS I OBESOS DIABÈTICS. DESCOBRIMENT DE NOVES DIANES TERAPÈUTIQUES

Joan Vendrell Ortega

Hospital Universitari Joan XXIII - Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili Reus

Lluís Fajas Coll

Faculté de Biologie et de médecine - Université de Lausanne

1. Resum

La resistència a la insulina (RI) representa un factor fisiopatològic fonamental per al desenvolupament de moltes complicacions cardiometabòliques associades a l'obesitat i té com a conseqüència el desenvolupament de la diabetis *mellitus* de tipus 2 (DMT2). No obstant això, cada vegada és més evident que la RI no és desenvolupada necessàriament en tots els pacients obesos i també pot donar-se en individus primos. L'objectiu principal d'aquest projecte va ser definir el mapa global d'activitat quinasa en el teixit adipós en el context de la RI i identificar nous candidats com a dianes potencials per al tractament dels trastorns metabòlics associats.

El projecte es va dur a terme mitjançant un estudi global de l'activitat quinasa utilitzant una nova tecnologia (PamGene) en mostres de teixit adipós humà d'una cohort fenotípicament ben caracteritzada, i es va seleccionar el millor panel de quinases a partir de diferents fenotips clínics d'acord amb el seu estat de RI, que va anar des de pacients primos fins a obesos o amb DMT2. En aquest context, en primer lloc es va validar el panel de quinases activades diferencialment utilitzant teixit adipós subcutani i visceral dels mateixos individus. En segon lloc, en un subconjunt representatiu d'aquests individus, es van aïllar els adipòcits madurs i la fracció vascular estromal i es va provar també el panel de quinases seleccionades. Finalment, es van validar les vies de senyalització seleccionades *in vitro* i *in vivo* en models de ratolins i en adipòcits humans.

La intenció principal del projecte va ser proporcionar una comprensió més profunda dels mecanismes moleculars implicats en l'homeòstasi metabòlica que es produeix en pacients obesos i amb DMT2. En conjunt, l'execució del projecte ens ha proporcionat els recursos necessaris per poder identificar noves dianes terapèutiques per al tractament de la RI abans no es desenvolupin conseqüències irreversibles en els pacients afectats.

2. Resultats

L'objectiu principal d'aquest projecte coordinat era definir el mapa global de l'activitat quinasa en el teixit adipós en el context de la RI, i d'aquesta manera identificar nous candidats per al seu ús potencial en el tractament de les alteracions metabòliques associades. Les quinases són una família de proteïnes que té un paper crític en la transducció de senyals que fonamenta molts processos cel·lulars. L'assaig de quinasa funcional de PamGene es basa a detectar l'activitat de la proteïnes quinasa directament en lisats cel·lulars i teixits mitjançant la mesura de la fosforilació de pèptids per proteïnes quinasa.

En aquest projecte ha intervingut un equip multidisciplinari que inclou personal hospitalari i investigador, fet que ha magnificat la rellevància i aplicabilitat clínica del projecte. La primera part, i la més essencial per a l'elaboració del projecte, ha estat la caracterització d'una cohort humana que inclou pacients amb normopès, pacients amb obesitat i pacients amb DMT2 classificats segons la seva RI, i l'obtenció i processament de les mostres de teixit adipós. A partir d'aquí, i aplicant assajos de l'activitat quinasa en les mostres humanes obtingudes, hem pogut identificar: (1) un subconjunt de noves quinases potencialment implicades en la polarització proinflamatòria dels macròfags i (2) un grup de noves quinases potencialment implicades en la RI del teixit adipós.

Específicament hem pogut demostrar el paper clau de la quinasa PIM1 (*pim-1 proto-oncogene, serine/threonine kinase*) en la inflamació relacionada amb la biologia dels macròfags i la RI del teixit adipós, concretament promovent la RI en pacients diabètics. A més a més, la inhibició *in vivo* de PIM1 en ratolins diabètics (inhibidor químic SGI-1776) condueix a una disminució del perfil inflamatori del teixit adipós, així com a un augment de la seva sensibilitat a la insulina. Aquest estudi ha permès validar una nova funció de PIM1 en la promoció de la polarització proinflamatòria dels macròfags en el context de l'obesitat, cosa que ha permès relacionar el seu paper ja identificat en càncer i inflamació amb el metabolisme i la RI. Això obre el camí a la implementació d'inhibidors de PIM1 no només com a tractament terapèutic per al càncer, sinó també per a la DMT2.

Gràcies al finançament de La Marató de TV3, es va poder identificar PIM1 com una quinasa candidata, la qual s'ha pogut estudiar amb profunditat. A més, ha obert les portes a l'estudi d'altres quinases importants en aquest procés que encara s'estan investigant.

3. Rellevància i possibles implicacions futures

L'objectiu general del nostre estudi era descobrir noves quinases les activitats de les quals es desregulen durant el desenvolupament de la RI en subjectes obesos, independentment de l'adipositat. Per implementar la nostra estratègia, vam aprofitar una població de subjectes obesos protegits contra el desenvolupament de la RI i altres patologies derivades de l'obesitat. La comparació de les activitats quinasa globals en el teixit adipós d'aquests subjectes amb les activitats quinasa dels pacients diabètics obesos ens va permetre descobrir noves quinases, específicament actives en el teixit adipós del grup patològic. Aquesta estratègia ens permet superar els factors de confusió que puguin estar relacionats amb l'obesitat *per se* i no amb la RI. A més, els nostres resultats aporten llum sobre el mecanisme de la capacitat d'una determinada població de subjectes obesos per mantenir la salut metabòlica i eludir les complicacions metabòliques.

Tot i el paper de la inflamació en el manteniment de l'homeòstasi de l'organisme en condicions de curació i infecció, la inflamació crònica sistèmica és un component clau de diverses malalties, inclosa la DMT2 i la síndrome metabòlica, ambdues caracteritzades per la RI sistèmica. Per proporcionar una comprensió addicional de l'aparició de la RI, un procés molt relacionat amb un augment dels macròfags proinflamatoris del teixit adipós, hem aprofitat una nova tecnologia/mètode que permet una comparació entre les activitats quinasa globals entre diferents mostres biològiques (PamGene). Aquesta aproximació va identificar PIM1 com una quinasa candidata, que es va estudiar en profunditat, però va revelar molts altres candidats que encara s'estan explorant.

La importància de la identificació de PIM1 com a nou element que intervé en la inflamació del teixit adipós i la RI és triple. En primer lloc, la quinasa PIM1 es va

regular en el teixit adipós humà i de ratolí en condicions de RI. En segon lloc, es disposava d'un inhibidor de quinasa específic per a proves preclíniques posteriors (SGI-1776). I, en tercer lloc, no s'havia descrit prèviament un paper de la quinasa identificada en la diabetis. Això obre el camí a la implementació d'inhibidors PIM1 no només com a tractament terapèutic per al càncer, sinó també per a la DMT2. Però el més rellevant és que aquest estudi servirà de base per al desenvolupament de noves teràpies farmacèutiques específiques en el camp de la diabetis, que és una epidèmia mundial, i que les nostres troballes, a més a més, són també d'alta rellevància clínica per a altres patologies causades o promogudes per la inflamació local o sistèmica.

4. Bibliografia científica generada

Articles

The activity of PIM1 in macrophages promotes inflammation and can be targeted to treat insulin resistance in obesity

JCI insights: IF: 6.205 Q1 Medicine, research & experimental

Article en revisió.

Tesis doctorals

Anita Nasrallah

The role of novel kinases in adipose tissue biology

Data de lectura: 28/05/2019

Centre: Université de Lausanne