



MECANISMES RESPONSABLES DE LA DEFICIENT CAPACITAT DE DIFERENCIACIÓ DE LES CÈL·LULES MARE DERIVADES DEL TEIXIT ADIPÓS EN L'OBESITAT: IDENTIFICACIÓ DE NOUS REGULADORS QUE PERMETIN EL DESENVOLUPAMENT DE TERÀPIES INNOVADORES

Antonio Zorzano Olarte

IRBB Institut Recerca Biomèdica de Barcelona

Sonia Fernández Veleo

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

1. Resum

El teixit adipós conté un conjunt de cèl·lules mare multipotents, designades com a cèl·lules mare derivades de teixit adipós (ASC), que poden replicar-se o desenvolupar-se com a adipòcits madurs, i que són actors importants en la remodelació del teixit adipós durant l'obesitat. L'obesitat es caracteritza per un recanvi cel·lular defectuós, però es desconeixen els mecanismes implicats en el reclutament d'ASC en l'adipogènesi. La identificació dels factors responsables del reclutament i posterior diferenciació adipogènica de les hASC és fonamental per identificar noves dianes per lluitar contra l'obesitat. L'objectiu global d'aquesta proposta era dilucidar els mecanismes implicats en la biologia alterada de les ASC humanes durant l'obesitat i validar reguladors clau de la diferenciació adipogènica. Així, hem plantejat un enfocament integrat i a nivells diferents, tot i que complementaris, que inclouen estratègies òmiques i l'ús de models cel·lulars i animals. A més, hem estudiat en profunditat el paper de la proteïna d'autofàgia TP53INP2 com a regulador de l'adipogènesi. Documentem mitjançant l'ús de cèl·lules cultivades, models de ratolí i biòpsies humanes que TP53INP2 és un regulador clau de l'adipogènesi en humans i en ratolins. Els nostres resultats mostren que, en les cèl·lules precursors blanques, TP53INP2 és un repressor de l'adipogènesi, mentre que actua com un activador de l'adipogènesi marró.

La informació obtinguda en aquest projecte coordinat és útil per validar noves dianes farmacològiques i enfocaments terapèutics per al tractament de l'obesitat i comorbilitats relacionades com la diabetis de tipus 2 (DT2), i permet proposar que TP53INP2 representa una nova diana per al tractament de trastorns metabòlics

2. Resultats

L'anàlisi multinivell de les cèl·lules hASC ha permès obtenir una gran quantitat de dades que alimentaran les nostres activitats de recerca durant els propers anys. Fins a aquest moment, això ha permès documentar els conceptes següents:

a) Els precursors d'adipòcits de pacients obesos tenen una signatura epigenètica característica, cosa que té un impacte significatiu en el fenotip metabòlic dels adipòcits madurs derivats.

b) TBX15 és un regulador metabòlic clau dels adipòcits.

c) La diabetis de tipus 2 promou l'alliberament de proteïnes a l'espai extracel·lular, les quals constitueixen biomarcadors potencials dels esdeveniments fisiopatològics subjacents a aquesta malaltia. Específicament, hem identificat algunes proteïnes noves amb potencial terapèutic en el tractament de l'obesitat i les comorbiditats associades (per exemple, el càncer).

d) Les ASC d'origen visceral presenten un origen mesotelial, fet que podria explicar algunes de les seves propietats immunomoduladores.

Com s'ha esmentat anteriorment, aquesta anàlisi ha permès identificar múltiples candidats, cosa que obre la porta a futurs estudis.

També hem explorat de manera exhaustiva el paper de TP53INP2 en la fisiologia del teixit adipós. Hem documentat que TP53INP2 està regulat durant l'obesitat, i els subjectes obesos van mostrar nivells reduïts d'ARNm de TP53INP2 en comparació amb el grup de control, tant en el greix subcutani com en el visceral. També hem estudiat *in vitro* la capacitat adipogènica de les hASC en presència o en absència de TP53INP2. La sobreexpressió de TP53INP2 va bloquejar la diferenciació adipogènica humana i va reduir l'expressió de PPAR γ en adipòcits humans. En preadipòcits 3T3-L1 de ratolí, TP53INP2 també va regular negativament l'adipogènesi. En contrast amb aquests estudis, els preadipòcits marrons deficientes en TP53INP2 van perdre la seva capacitat adipogènica marró en comparació amb les cèl·lules del grup de control. El mecanisme pel qual TP53INP2 inhibeix l'adipogènesi blanca implica la proteïna β -catenina, i així hem demostrat que els preadipòcits 3T3-L1 deficientes en TP53INP2 mostren nivells reduïts de β -catenina total i de β -catenina activa no fosforilada. Per contra, el guany de funció de TP53INP2 va provocar un augment en l'abundància de β -catenina total i activa en 3T3-L1, així com en preadipòcits humans. A més, hem documentat que TP53INP2 modula els nivells de β -catenina a través d'un mecanisme dependent d'autofàgia. Específicament, TP53INP2 promou el segrest del regulador de β -catenina,

GSK3- β , en endosomes multivesiculars. Això facilita l'acumulació de β -catenina i el posterior bloqueig de l'adipogènesi. Finalment, també hem proporcionat evidència que TP53INP2 té un paper en la fisiologia del teixit adipós. Així, hem demostrat que l'ablació de TP53INP2 provoca hiperplàsia adiposa en diferents dipòsits de teixit adipós blanc, mentre que el teixit adipós marró s'inactiva. A partir d'aquestes dades proposem la recerca de mecanismes d'activació de TP53INP2 que puguin conduir a teràpies contra l'obesitat.

3. Rellevància i possibles implicacions futures

L'obesitat constitueix una pandèmia mundial amb conseqüències devastadores i afecta més de 2.000 milions de persones. Aproximadament el 40 % de la població mundial té obesitat o sobrepès. L'obesitat té un paper central en la morbiditat i mortalitat de malalties que afecten múltiples òrgans i sistemes, i és un factor important que contribueix a la creixent incidència de la diabetis de tipus 2 i altres patologies, com ara certes formes de càncer. Al seu torn, aquestes malalties tenen un gran impacte en la biologia de les cèl·lules del teixit adipós, incloses les ASC, que tenen un paper central en el manteniment de l'homeòstasi del teixit adipós mitjançant la regulació del recanvi d'adipòcits. Més enllà del seu paper com a precursors d'adipòcits, l'estudi de les ASC està guanyant popularitat, ja que l'evidència emergent també apunta que les ASC són possibles impulsors clau en la progressió del càncer. A més, les ASC també representen una eina excel·lent de base cel·lular per a aplicacions clíniques en medicina regenerativa per les seves capacitats immunomoduladores i de cicatrització de ferides.

El coneixement complet de la biologia de les ASC pot tenir diverses implicacions clíniques, a saber:

a) Pot permetre el desenvolupament d'estratègies terapèutiques noves i més eficients per combatre l'obesitat i les comorbiditats relacionades amb aquesta (especialment la diabetis de tipus 2) dirigides a l'expansió del teixit adipós, cosa que podria tenir un impacte tant en la prevenció com en la progressió.

b) Pot contribuir al coneixement de l'enllaç obesitat-càncer i al disseny de noves teràpies.

c) Ajudarà a millorar l'ús d'ASC en medicina regenerativa.

Més específicament, hem documentat de manera sòlida que TP53INP2 és un regulador clau de l'adipogènesi blanca a través d'un mecanisme que implica l'activació de β -catenina. Aquests estudis han revelat un nou mecanisme de regulació de l'adipogènesi, fet que permetrà dissenyar en el futur noves estratègies terapèutiques basades en la modulació de TP53INP2 amb l'objecte de combatre les malalties metabòliques. En resum, aquesta proposta ha generat una gran quantitat d'informació molecular que és rellevant en la identificació de noves dianes per al tractament de malalties metabòliques. A més, l'extracció de dades generades a través d'aquest flux de treball impulsarà futures investigacions i projectes en ASC gràcies a la identificació de noves dianes terapèutiques.

4. Bibliografia científica generada

Ejarque M, Ceperuelo-Mallafre V, Serena C, Maymo-Masip E, Duran X, Díaz-Ramos A, Millan-Scheiding M, Núñez-Álvarez Y, Núñez-Roa C, Gama P, Garcia-Roves PM, Peinado MA, Gimble JM, Zorzano A, Vendrell J, Fernández-Veledo S.

Adipose tissue mitochondrial dysfunction in human obesity is linked to a specific DNA methylation signature in adipose-derived stem cells.

Int J Obes (Lond). 2019. doi: 10.1038/s41366-018-0219-6.

Romero M, Zorzano A.

Role of autophagy in the regulation of adipose tissue biology.

Cell Cycle. 18, 1435-1445, 2019.

Ivanova S, Polajnar M, Hernandez Alvarez MI, Slobodnyuk K, Plana N, Nebreda AR, Palacin M, Gomis R, Behrends C, Zorzano A.

Autophagic protein TP53INP2 regulates death receptor-induced apoptosis by scaffolding TRAF6 and caspase-8.

EMBO J. 38, pii: e99300, 2019.

Ivanova S, Zorzano A.

TP53INP2 at the crossroad of apoptosis and autophagy in death receptor signaling.

Mol. Cell. Oncol. 6, e1632687, 2019.

Gordaliza-Alaguero I, Cantó C, Zorzano A.

Metabolic implications of organelle-mitochondria communication.

EMBO Rep. 20, e47928, 2019.

Sun-Wang JL, Ivanova S, Zorzano A.

The dialogue between the ubiquitin-proteasome system and autophagy: implications in ageing.

Ageing Res Rev. 64, 2020. doi: 10.1016/j.arr.2020.101203.

Madeira A, Serena C, Ejarque M, Maymó-Masip E, Millán M, Navarro-Ruiz MC, Guzmán-Ruiz R, Malagón MM, Espin E, Martí M, Menach M, Megía A, Vendrell J, Fernández-Veledo S.

Crohn's Disease Increases the Mesothelial Properties of Adipocyte Progenitors in the Creeping Fat.

Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, x. <https://doi.org/10.3390>.