



1 - PAPEL DE LAS CALPAÍNAS EN LA DIFERENCIACIÓN DE LOS ADIPOCITOS EN LA GLÁNDULA MAMARIA TRAS EL CICLO EMBARAZO/LACTANCIA

I. Viña¹, A.I. Avilés², T. Cabezuelo², T. Barber^{2,3}, C. Vázquez¹, E.R. García-Trevijano^{2,3} y R. Zaragozá^{3,4}

¹Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid. ²Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Valencia. ³INCLIVA, IIS-INCLIVA, Valencia. ⁴Departamento de Anatomía y Embriología Humana, Universidad de Valencia.

Resumen

Introducción: Tras el ciclo embarazo/lactancia, tiene lugar la involución de la glándula mamaria. Esta involución se caracteriza por colapso de las estructuras alveolares y una remodelación donde el epitelio glandular es sustituido por tejido adiposo. Estudios previos de nuestro laboratorio han demostrado que las calpaínas, están activas a lo largo de esta regresión poslactancia. El objetivo del presente trabajo fue determinar *in vivo* e *in vitro* el papel de estas proteasas en la diferenciación de los adipocitos que tiene lugar tras la lactancia.

Métodos: Estudios *in vivo*: Se usaron ratones C57Bl/6 en el pico de la lactancia y en involución. Estudios *in vitro* se estudió la diferenciación de la línea 3T3-L1 a adipocitos. En ambos modelos se evaluó la diferenciación de los adipocitos mediante inmunofluorescencia con perlipina, los niveles de calpaínas y de otras proteínas adipogénicas por RT-qPCR, *western blot* e inmunofluorescencia.

Resultados: La calpaína 1 está presente en los núcleos de los adipocitos a las 48h de destete, rompiendo el extremo amino de la histona H3 y favoreciendo la expresión de genes adipogénicos como CEBPα y leptina. Estudios *in vitro*: Mediante *western blot* y RT-qPCR, determinamos que se produce un incremento de calpaína-1 conforme avanza la diferenciación del adipocito, que coincide con el incremento de los niveles de proteínas adipogénicas, como la leptina. A nivel subcelular, la calpaína 1 se localizó en el nucléolo de las células durante la expansión mitótica clonal (MCE), una de las etapas de la adipogénesis. Tras la inhibición de estas proteínas, bien con un inhibidor farmacológico como es la calpeptina o mediante el silenciamiento con siRNAs, se pudo demostrar que el proceso de diferenciación celular se veía afectado.

Conclusiones: La calpaína-1 induce la diferenciación y proliferación de adipocitos en la involución tras el destete.