



CO-019 - La dinámica endosomal del tejido adiposo: nueva diana terapéutica para el tratamiento de la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2

M. Sánchez-Feutrie^{a,2,3,4}, V. Hernández^{a,2,3,4}, N. Oliveras^{e,6}, J. Latorre^{e,6}, J. Moreno-Navarrete^{e,6}, A. Zorzano^{a,2,3,4}, J. Fernández-Real^{e,6} y M. Romero^{a,2,3,4}

^aCentro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas (CIBERDEM), ISCII. ^bInstitute for Research in Biomedicine (IRB Barcelona). ^cThe Barcelona Institute of Science and Technology (BIST). ^dDepartamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Biología, Universidad de Barcelona. ^eDepartamento de Diabetes, Endocrinología y Nutrición, Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IdIBGI), Hospital de Girona Dr. Josep Trueta. ^fCentro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), ISCIII.

Resumen

Introducción: El incremento actual en la incidencia de la tasa de obesidad y sobrepeso, ha promovido también un aumento significativo en la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). Un gran porcentaje de los diabéticos tipo 2, presentan un aumento en sus depósitos de tejido adiposo blanco (TAB). Por ello, el mayor conocimiento de los mecanismos celulares que regulan el funcionamiento de este tejido es crucial para el tratamiento de estas enfermedades. La autofagia es un proceso de degradación esencial para el correcto funcionamiento de las células, y por tanto también para el mantenimiento de la homeostasis del tejido adiposo. Los depósitos de TAB de pacientes obesos y con DMT2 presentan una acumulación de autofagosomas, lo que sugiere la existencia de una autofagia anómala. En este sentido, diversos estudios señalan la fuerte conexión existente entre la autofagia y los endosomas, poniendo de manifiesto que las alteraciones en la dinámica endosomal podrían ser el origen de la autofagia anómala que tiene lugar en el TAB en situaciones de obesidad y DMT2.

Objetivos: El objetivo principal de este proyecto consiste en investigar el papel de la dinámica endosomal en la regulación de la homeostasis del TAB, y su implicación en el desarrollo de obesidad y DMT2.

Material y métodos: Analizamos los niveles de expresión de genes implicados en la dinámica endosomal en biopsias de TA subcutáneo y visceral provenientes de pacientes con obesidad y DMT2 (Hospital “Dr. Josep Trueta” de Girona). Para profundizar en el estudio de la posible conexión entre la dinámica endosomal y la fisiología de las células adiposas, realizamos estudios *in vitro* con células adiposas. Finalmente, para explorar el impacto metabólico de las alteraciones en la maquinaria endosomal, llevamos a cabo estudios *in vivo* con diferentes modelos de ratón deficientes en dicha vía.

Resultados: Las biopsias de los diferentes depósitos de TAB presentan una correlación significativa entre la expresión de diversos genes de la dinámica endosomal y el IMC, así como de los niveles de glucosa en sangre. Los estudios *in vivo* en ratón muestran que la pérdida de función de diversos genes implicados en la dinámica endosomal tiene un fuerte impacto en el desarrollo de obesidad y de resistencia a la insulina. En este sentido, los estudios *in vitro* también indican que la regulación anómala de la vía endosomal provoca una alteración en la fisiología de las células adiposas.

Conclusiones: Nuestros resultados ponen de manifiesto la fuerte implicación de la maquinaria endosomal en la regulación del TAB, así como su implicación en el desarrollo de obesidad y DMT2.