



O-036 - DOR/TP53INP2 REGULA NEGATIVAMENTE LA ADIPOGÉNESIS Y LA ADIPOSIDAD A TRAVÉS DE LA MODULACIÓN DE LA β -CATENINA

M. Romero^a, A. Sabaté-Pérez^a, J.M. Moreno-Navarrete^b, J.M. Fernández-Real^b, J. Vendrell^c, U. Smith^d y A. Zorzano^a

^aCentro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas (CIBERDEM), ISCII, Madrid. Institute for Research in Biomedicine (IRB Barcelona). Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Biología, Universidad de Barcelona, Barcelona. ^bDepartamento de Diabetes, Endocrinología y Nutrición, Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IdIBGi), Hospital Dr. Josep Trueta, Girona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), ISCIII, Madrid. ^cCentro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas (CIBERDEM), ISCII, Madrid. Departamento de Endocrinología, Hospital Joan XXIII, Universidad Rovira i Virgili. Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), Tarragona. ^dThe Lundberg Laboratory for Diabetes Research, Department of Molecular and Clinical Medicine, the Sahlgrenska Academy at the University of Gothenburg, Suecia.

Resumen

Introducción: La obesidad es uno de los mayores factores de riesgo que preceden al desarrollo del síndrome metabólico y de la diabetes tipo 2. El tejido adiposo (TA) se expande por el incremento del volumen de los adipocitos ya existentes, o bien por la formación de nuevos adipocitos mediante el proceso de adipogénesis. En este sentido, la ruta de señalización de WNT/ β -catenina es una de las principales reguladoras del proceso de adipogénesis. El gen regulado en diabetes y obesidad, DOR o TP53INP2, es un regulador de la autofagia celular, que se expresa en tejidos metabólicamente activos como el músculo esquelético. Datos de nuestro laboratorio, han demostrado que los niveles de DOR se encuentran significativamente disminuidos en el músculo de pacientes diabéticos tipo 2 y obesos no diabéticos (Sala et al. Journal of Clinical Investigation, 2014).

Objetivos: El objetivo principal del estudio es analizar el papel de DOR en la regulación del TA en la obesidad.

Material y métodos: Se analizaron los niveles de expresión de DOR en biopsias de TA subcutáneo y visceral provenientes de pacientes delgados y obesos (Hospital Dr. Josep Trueta de Girona y Sahlgrenska Academy en Gothenburg). Además, realizamos estudios *in vitro* con preadipocitos aislados de biopsias de TA subcutáneo. En primer lugar, analizamos los niveles de DOR durante la adipogénesis, y posteriormente, mediante el uso de adenovirus, generamos un modelo de ganancia de función de DOR, para evaluar su impacto en la adipogénesis regulada por la vía de WNT/ β -catenina. Finalmente, realizamos estudios *in vivo* con un modelo de ratón deficiente en DOR a nivel global.

Resultados: Los niveles de DOR se encuentran significativamente disminuidos en el TA subcutáneo y visceral de los individuos obesos. Además, existe una correlación negativa entre la expresión de DOR y el IMC. Por otra parte, los niveles de DOR disminuyen significativamente en las primeras

etapas de la adipogénesis. Además, la ganancia de función de DOR, aumenta significativamente los niveles de la β -catenina, bloqueando de este modo la adipogénesis. Los estudios *in vivo* en ratón muestran que la pérdida de función de DOR, incrementa de manera significativa la adiposidad, promoviendo una hiperplasia temprana seguida de una hipertrofia de los adipocitos.

Conclusiones: Nuestros datos sugieren que DOR regula negativamente la adipogénesis y la adiposidad mediante la modulación de la vía de WNT/ β -catenina.