



23 de maig de 2019 // // // de 8.30 a 14.30 h

Centre Tarragonense "El Seminari"
Carrer de Sant Pau, 4
43003 Tarragona

Estudi del teixit adipós marró i nous marcadors de resistència a la insulina en obesitat infantil

gencat.cat/ics

David Sanchez-Infantes, PhD

Obesity and Type 2 Diabetes: Adipose Tissue Biology

Germans Trias i Pujol Research Institute (IGTP)

Investigador Miguel Servet



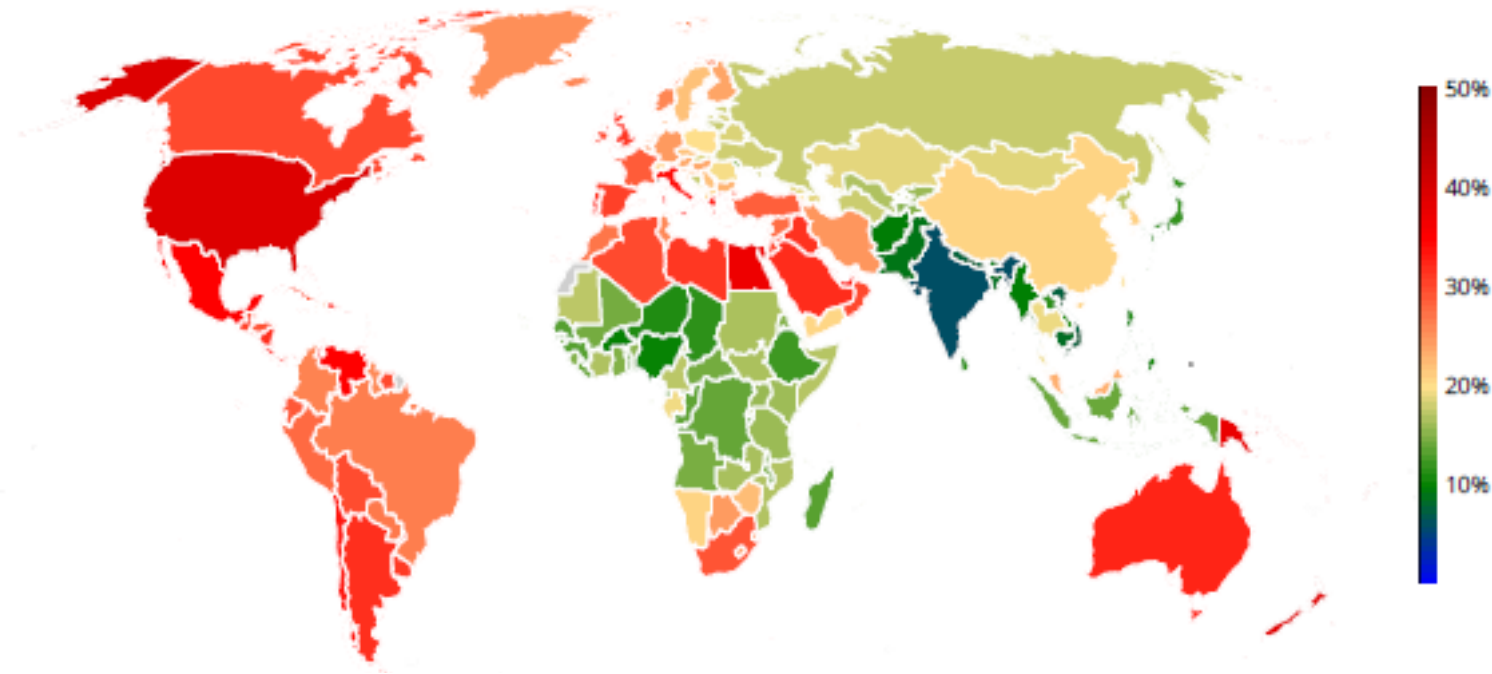
La epidemia de la obesidad

Aladino de 2015: un 23,2% de los niños entre 6 y 10 años tenían sobrepeso y un 18,1% obesidad




Girls 2016

Switch to Globe



Obesidad infantil = Obesidad adulta

- Casi un 90% de los niños obesos a los tres años seguían siéndolo durante la adolescencia.
- Entre los adolescentes con sobrepeso u obesidad, la mayor ganancia de peso, medida en una aceleración más rápida del Índice de Masa Corporal, se produjo entre los dos y los seis años de edad.



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

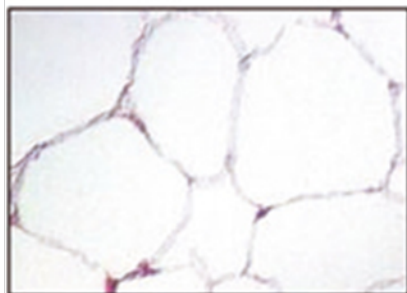
OCTOBER 4, 2018

VOL. 379 NO. 14

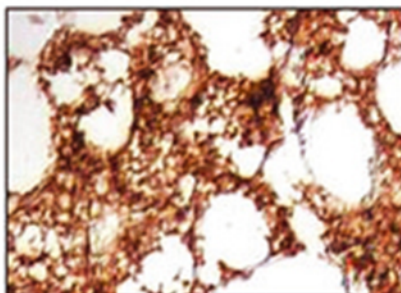
Acceleration of BMI in Early Childhood and Risk of Sustained Obesity

Mandy Geserick, M.Sc., Mandy Vogel, Ph.D., Ruth Gausche, M.B.A., Tobias Lipek, M.D., Ulrike Spielau, M.Sc., Eberhard Keller, M.D., Roland Pfäffle, M.D., Wieland Kiess, M.D., and Antje Körner, M.D.

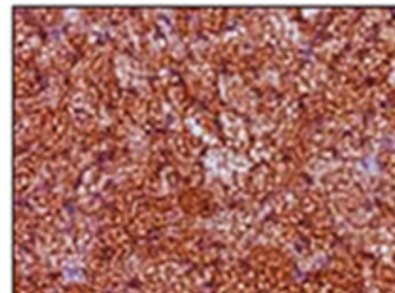
Línea de investigación: Tejido Adiposo



TAB



Browning



TAM

Throughout the body

Unilocular lipid droplets

Sparse mitochondria

Storage site of energy surplus

Infiltrated in WAT

Multilocular lipid droplets
infiltrated in WAT, vascularized,
and innervated

Mitochondria dense

Energy produced in the form of
heat

Recruited by cold and
pharmacological stimuli

Mostly interscapular

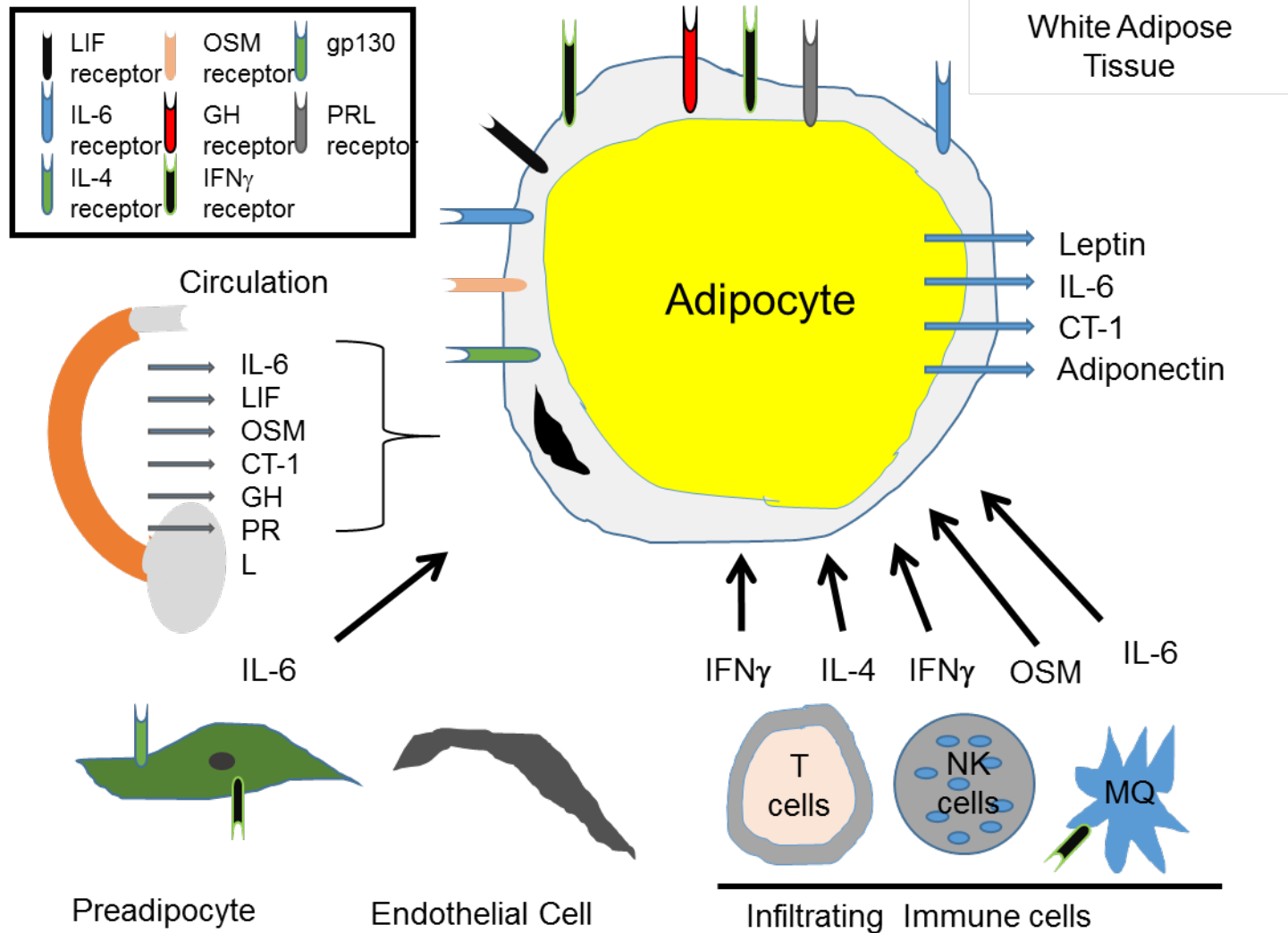
Multilocular lipid droplets
Highly vascularized and
innervated

Mitochondria dense

Energy produced in the form of
heat

Adaptada de Wankhade et al., 2016

Tejido Adiposo Blanco



Biología del tejido adiposo blanco

Obesity and Insulin Resistance

Obesity

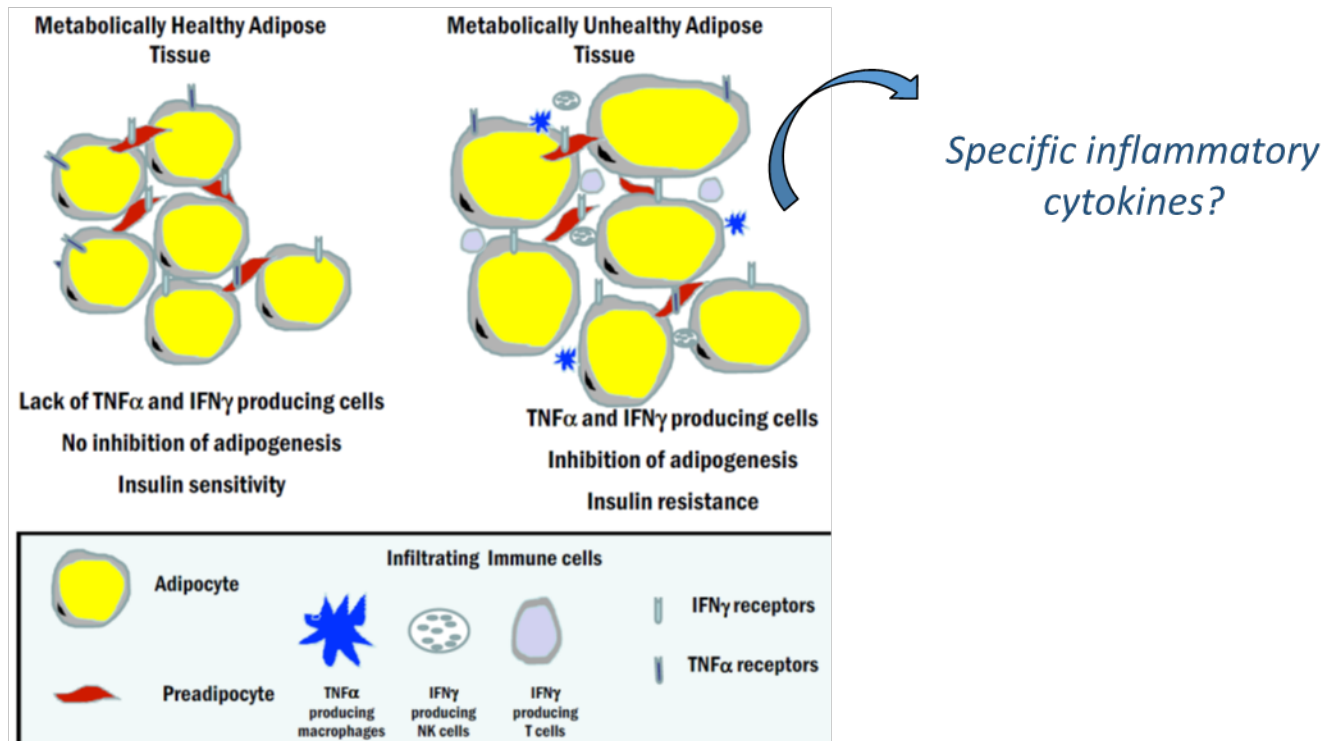


insulin resistance



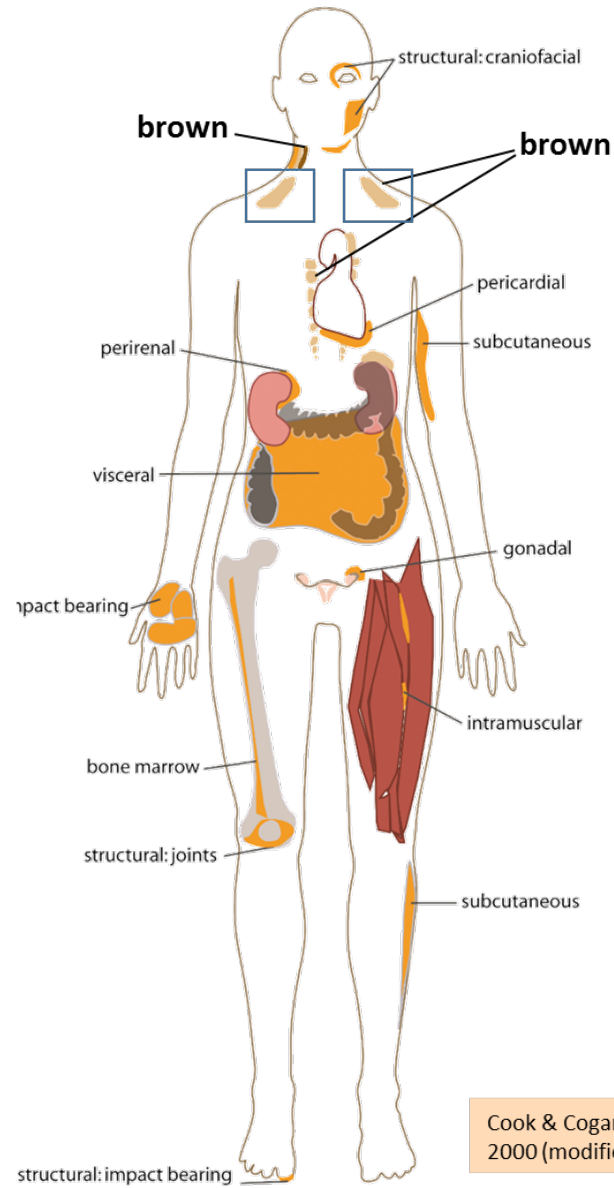
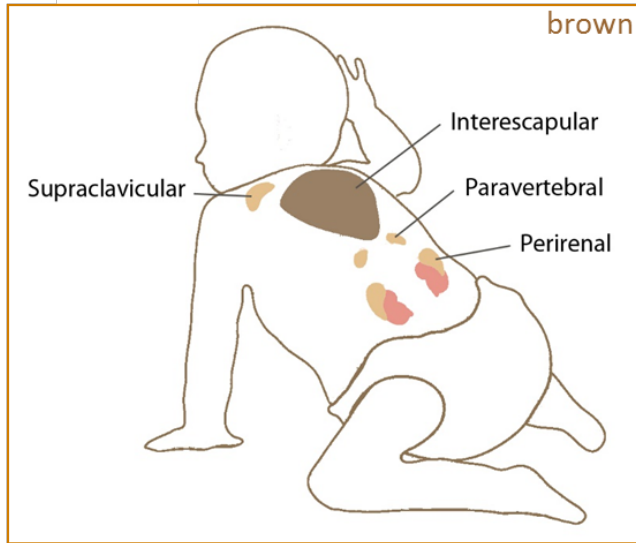
Type 2 diabetes

INFLAMMATION



Tejido adiposo marrón

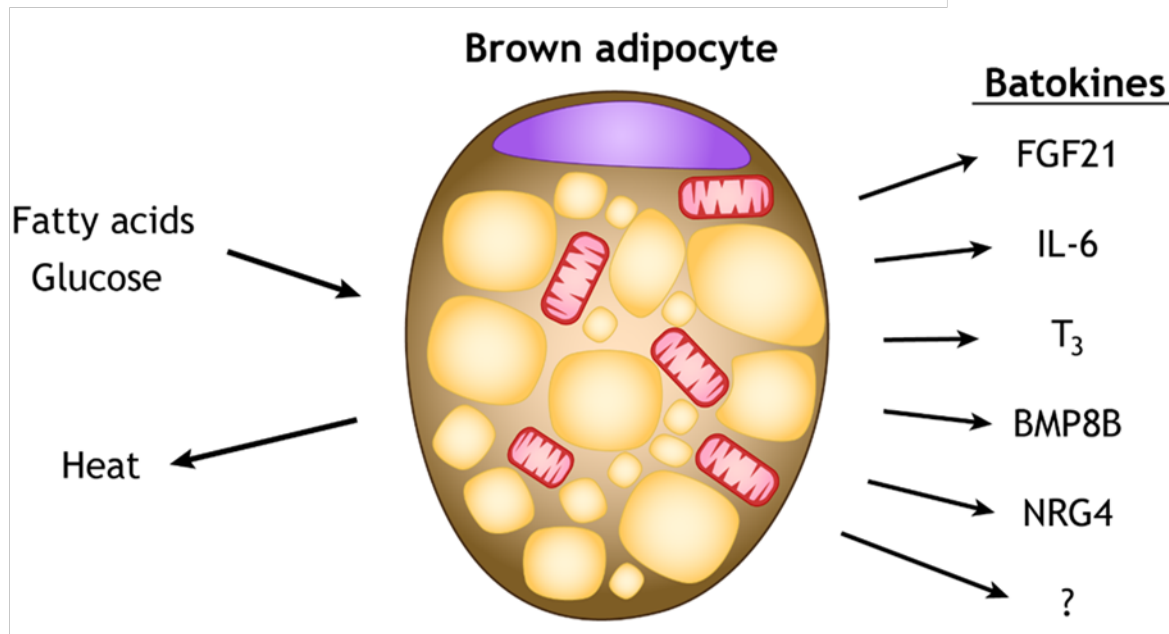
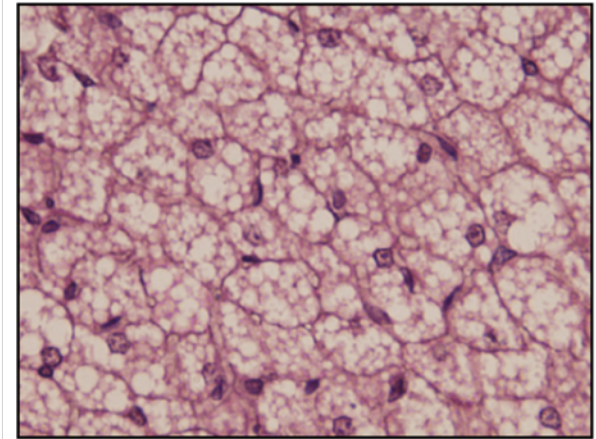
Neonate



Cook & Cogan. Adipose – Stembook, 2000 (modified)

Biología del tejido adiposo marrón

- It contains many mitochondrias with a high oxidative capacity.
- It has lipids in multiple droplets.
- UCP-1 is the main marker of brown adipocytes.

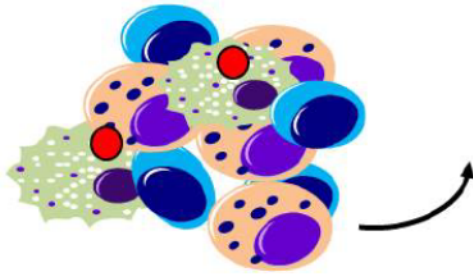


Objetivos

- 1) Establecer nuevos biomarcadores predictores de resistencia a la insulina
- 2) Descubrir nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de patologías asociadas a la obesidad

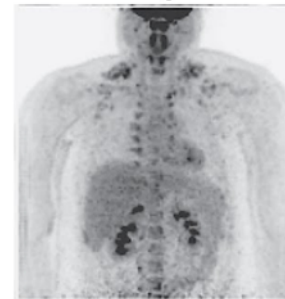
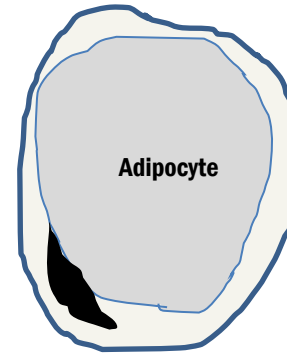
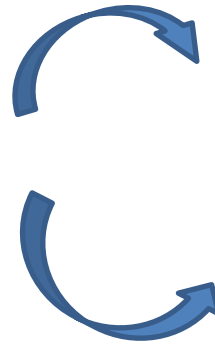
¿Cómo alcanzamos estos objetivos?

Obesidad/inflamación



WAT

Citoquinas



➤ Alteración de la homeostasis de la glucosa

➤ Inhibición del TAM

Oncostatin M Is Produced in Adipose Tissue and Is Regulated in Conditions of Obesity and Type 2 Diabetes

David Sanchez-Infantes, Ursula A. White, Carrie M. Elks, Ron F. Morrison, Jeffrey M. Gimble, Robert V. Considine, Anthony W. Ferrante, Eric Ravussin, and Jacqueline M. Stephens

Pennington Biomedical Research Center (D.S.-I., U.A.W., C.M.E., J.M.G., E.R., J.M.S.) and Department of Biological Sciences (J.M.S.), Louisiana State University, Baton Rouge, Louisiana 70808; Department of Nutrition (R.F.M.), UNC-Greensboro, Greensboro, North Carolina 24702; Indiana University School of Medicine (R.V.C.), Indianapolis, Indiana 46202; Department of Medicine (A.W.F.), Columbia University, New York, New York 10032; and Endocrinology Department (D.S.-I.), St Joan de Deu, 08950 Barcelona, Spain

[J Clin Endocrinol Metab.](#) 2014 Feb;99(2):E217-25.

Original Article

OBESITY BIOLOGY AND INTEGRATED PHYSIOLOGY

Oncostatin m Impairs Brown Adipose Tissue Thermogenic Function and the Browning of Subcutaneous White Adipose Tissue

David Sánchez-Infantes^{1}, Rubén Cereijo^{2,3,4*}, Marion Peyrou^{2,3,4}, Irene Piquer-García¹, Jacqueline M. Stephens⁵, and Francesc Villarroya^{2,3,4}*

Obesity (Silver Spring). 2017 Jan;25(1):85-93

¹ Department of Endocrinology and Nutrition, Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain. Correspondence: David Sánchez-Infantes (dsanchez@igtp.cat) ² Department of Biochemistry and Molecular Biology, and Institute of Biomedicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain ³ Centro de Investigación Biomédica en Red Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), ISCIII, Madrid, Spain ⁴ Institut de Recerca Pediàtrica Hospital Sant Joan de Déu (IRP-HSJD) University of Barcelona, Barcelona, Spain ⁵ Department of Biological Science, Pennington Biomedical Research Center, Louisiana State University, Baton Rouge, Louisiana, USA.

Differential association between S100A4 levels and insulin resistance in prepubertal children and adult subjects with obesity

Siri D. Taxerås^{1*}, María Galán^{2,3*}, Laura Campderros^{4,5}, Irene Piquer-Garcia¹, Silvia Pellitero^{1,6}, Eva Martínez¹, Rocío Puig¹, Icíar Lucena¹, Jordi Tarascó⁷, Pau Moreno⁷, José Balibrea⁸, Joan Bel⁹, Marta Murillo⁹, María Martínez⁹, Marta Ramon-Krauel^{10,11}, Manel Puig-Domingo^{1,6}, Francesc Villarroya^{4,5}, Carles Lerin^{10,11†}, David Sánchez-Infantes^{1†}

Resultados

Tabla 1. Parámetros clínicos y niveles de S100A4

Children	Normal weight (n=15)	Obesity (n=50)	p value
Age (years)	8.4 (0.8)	9.0 (1.1)	0.060
Sex (F/M)	7/8	28/22	n.a.
BMI-SDS	0.04 (0.86)	3.41 (0.75)	<0.001
Glucose (mg/dL)	86 (6)	85 (8)	0.620
Insulin (m.u.int/L)	3.1 (1.6)	13.4 (6.6)	<0.001
HbA1c (%)	5.3 (0.2)	5.3 (0.2)	0.891
HOMA-IR	0.67 (0.36)	2.82 (1.44)	<0.001
Triglyceride (mg/dL) ^a	43 [15]	70 [36]	<0.001
LDL-Cho (mg/dL)	91 (19)	103 (23)	0.054
HDL-Cho (mg/dL)	62 (11)	44 (10)	<0.001
Cholesterol (mg/dL)	162 (21)	164 (24)	0.770
S100A4 (ng/mL) ^a	48 [28]	74 [39]	0.002
HMW-Adp (ng/mL) ^a	5208 [3902]	3496 [2477]	0.006
Adults	Normal weight (n=16)	Obesity (n=43)	
Age (years)	45 (9)	46 (11)	0.933
Sex (F/M)	13/3	32/11	n.a.
BMI (Kg/m2)	24.2 (2.3)	45.7 (7.4)	<0.001
Glucose (mg/dL)	89 (8)	109 (29)	0.002
Insulin (m.u.int/L)	6.9 (4.9)	14.0 (15.6)	0.008
HbA1c (%)	5.2 (0.2)	5.8 (0.8)	<0.001
HOMA-IR	1.6 (1.3)	4.0 (5.2)	0.003
Triglyceride (mg/dL) ^a	62 [20]	127 [53]	<0.001
LDL-Cho (mg/dL)	103 (23)	98 (34)	0.516
HDL-Cho (mg/dL)	67 (15)	42 (9)	<0.001
Cholesterol (mg/dL)	188 (30)	164 (38)	0.021
S100A4 (ng/mL) ^a	52.5 [33.8]	114.8 [86.6]	<0.001
HMW-Adp (ng/mL) ^a	5917 [4651]	3042 [1984]	0.008

Los niveles circulantes de S100A4 fueron más altos en niños ($p=0,002$) y adultos ($p<0,001$) con obesidad comparados con sus respectivos controles normo-peso.

Resultados

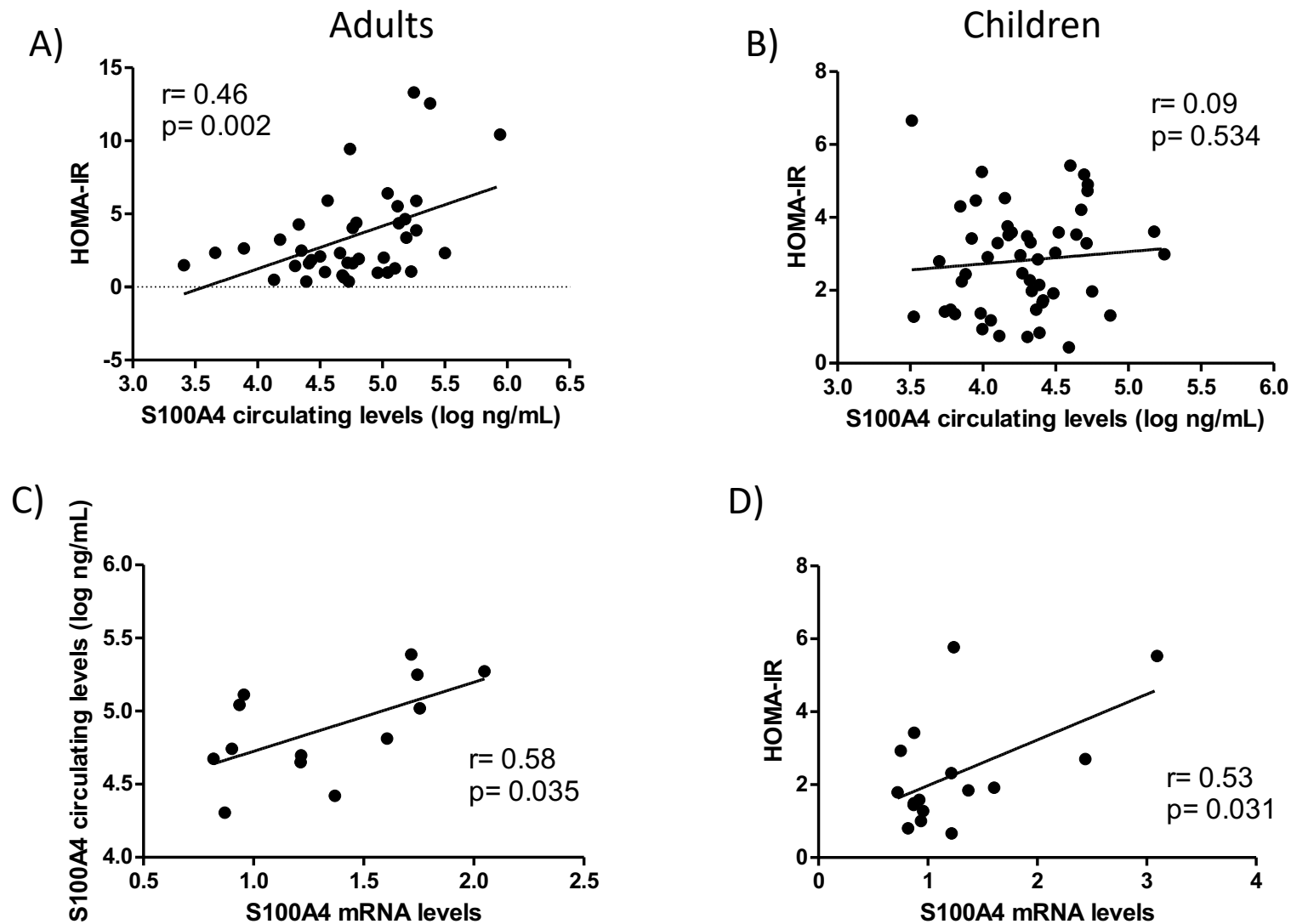
Tabla 1. Parámetros clínicos y niveles de S100A4

Children	Normal weight (n=15)	Obesity (n=50)	p value
Age (years)	8.4 (0.8)	9.0 (1.1)	0.060
Sex (F/M)	7/8	28/22	n.a.
BMI-SDS	0.04 (0.86)	3.41 (0.75)	<0.001
Glucose (mg/dL)	86 (6)	85 (8)	0.620
Insulin (m.u.int/L)	3.1 (1.6)	13.4 (6.6)	<0.001
HbA1c (%)	5.3 (0.2)	5.3 (0.2)	0.891
HOMA-IR	0.67 (0.36)	2.82 (1.44)	<0.001
Triglyceride (mg/dL) ^a	43 [15]	70 [36]	<0.001
LDL-Cho (mg/dL)	91 (19)	103 (23)	0.054
HDL-Cho (mg/dL)	62 (11)	44 (10)	<0.001
Cholesterol (mg/dL)	162 (21)	164 (24)	0.770
S100A4 (ng/mL)^a	48 [28]	74 [39]	0.002
HMW-Adp (ng/mL) ^a	5208 [3902]	3496 [2477]	0.006
	Normal weight (n=16)	Obesity (n=43)	
Adults			
Age (years)	45 (9)	46 (11)	0.933
Sex (F/M)	13/3	32/11	n.a.
BMI (Kg/m2)	24.2 (2.3)	45.7 (7.4)	<0.001
Glucose (mg/dL)	89 (8)	109 (29)	0.002
Insulin (m.u.int/L)	6.9 (4.9)	14.0 (15.6)	0.008
HbA1c (%)	5.2 (0.2)	5.8 (0.8)	<0.001
HOMA-IR	1.6 (1.3)	4.0 (5.2)	0.003
Triglyceride (mg/dL) ^a	62 [20]	127 [53]	<0.001
LDL-Cho (mg/dL)	103 (23)	98 (34)	0.516
HDL-Cho (mg/dL)	67 (15)	42 (9)	<0.001
Cholesterol (mg/dL)	188 (30)	164 (38)	0.021
S100A4 (ng/mL)^a	52.5 [33.8]	114.8 [86.6]	<0.001
HMW-Adp (ng/mL) ^a	5917 [4651]	3042 [1984]	0.008

Los niveles circulantes de S100A4 fueron más altos en niños ($p=0,002$) y adultos ($p<0,001$) con obesidad comparados con sus respectivos controles normo-peso.

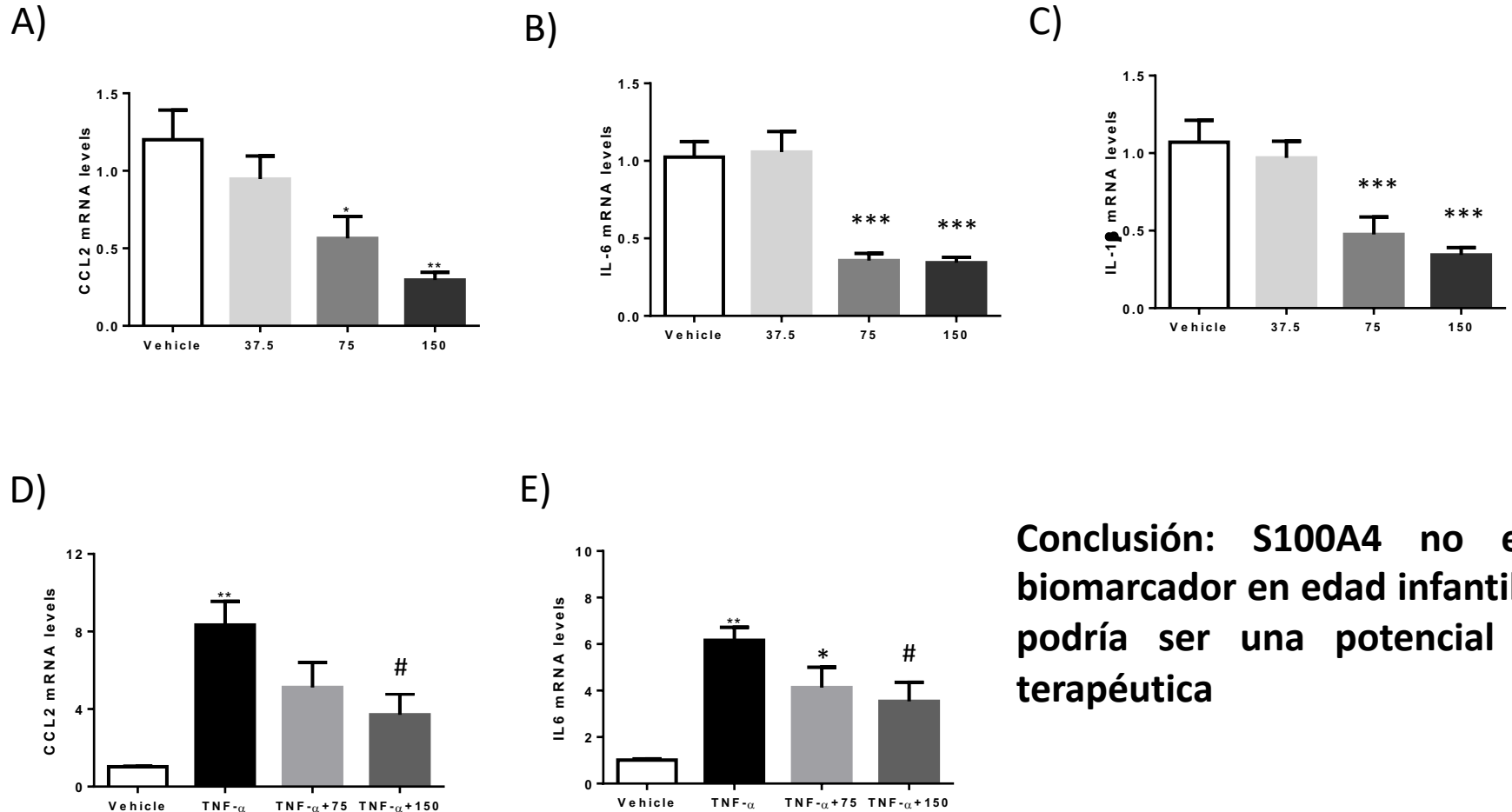
Resultados

Figure 2



Resultados

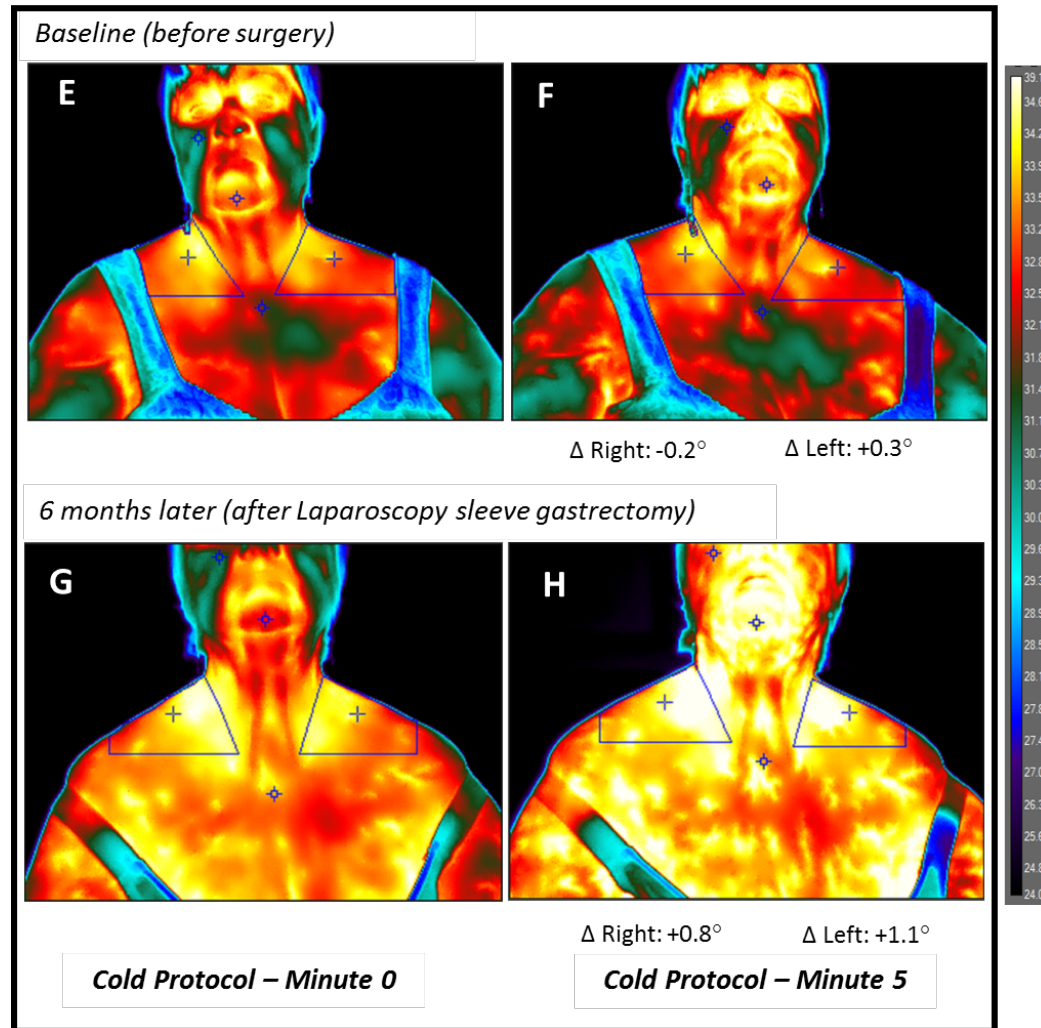
Figure 3



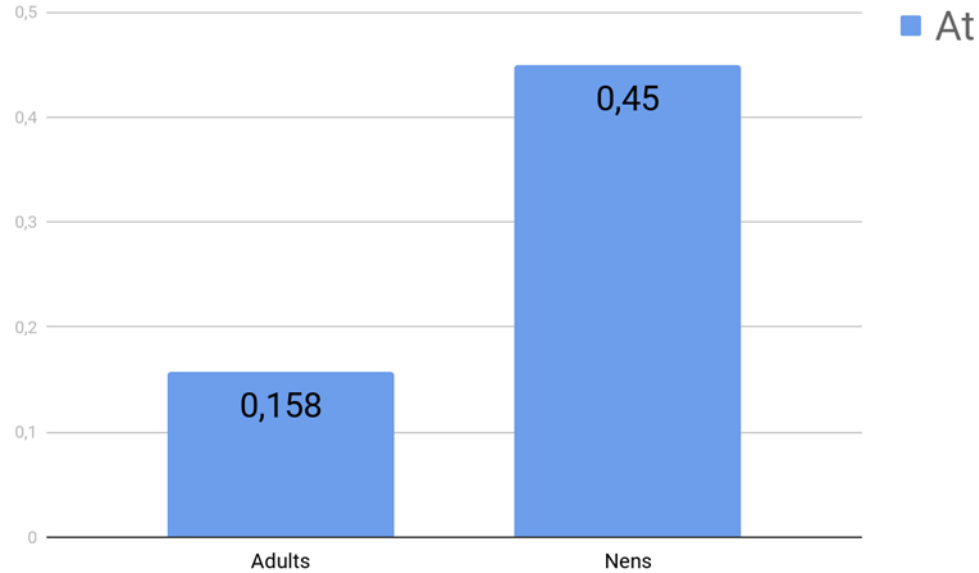
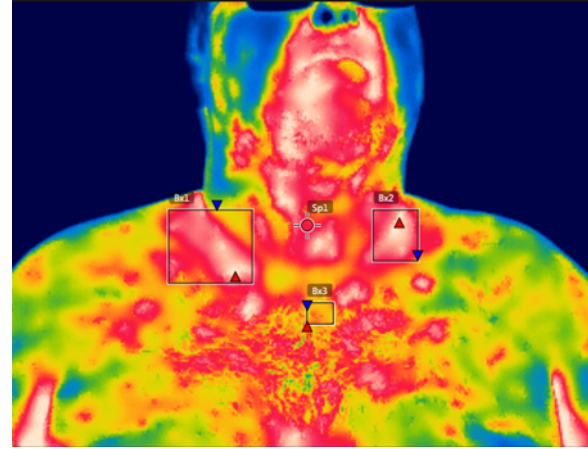
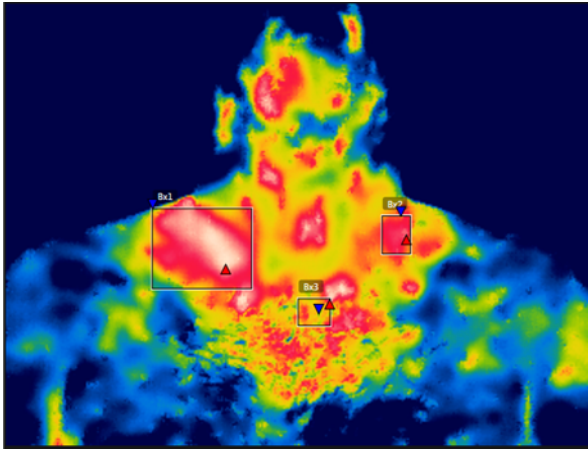
Conclusión: S100A4 no es un biomarcador en edad infantil, pero podría ser una potencial diana terapéutica

Estudios en marcha

Tejido adiposo marrón



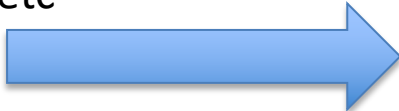
Estudios en marcha



Proyecto FIS: Nuevas dianas terapéuticas en desarrollo de resistencia a insulina



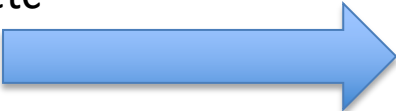
Bajo peso al nacer
Leche de fórmula
etc



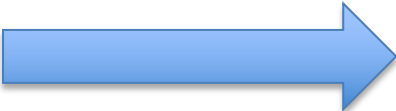
Proyecto FIS: Nuevas dianas terapéuticas en desarrollo de resistencia a insulina



Bajo peso al nacer
Leche de fórmula
etc

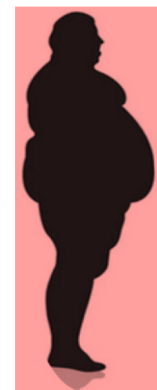


Proyecto FIS: Nuevas dianas terapéuticas en desarrollo de resistencia a insulina





Glucosa < 100 mg/dl



Glucosa > 100 mg/dl

2 grupos

Pacientes con obesidad pero metabólicamente sanos

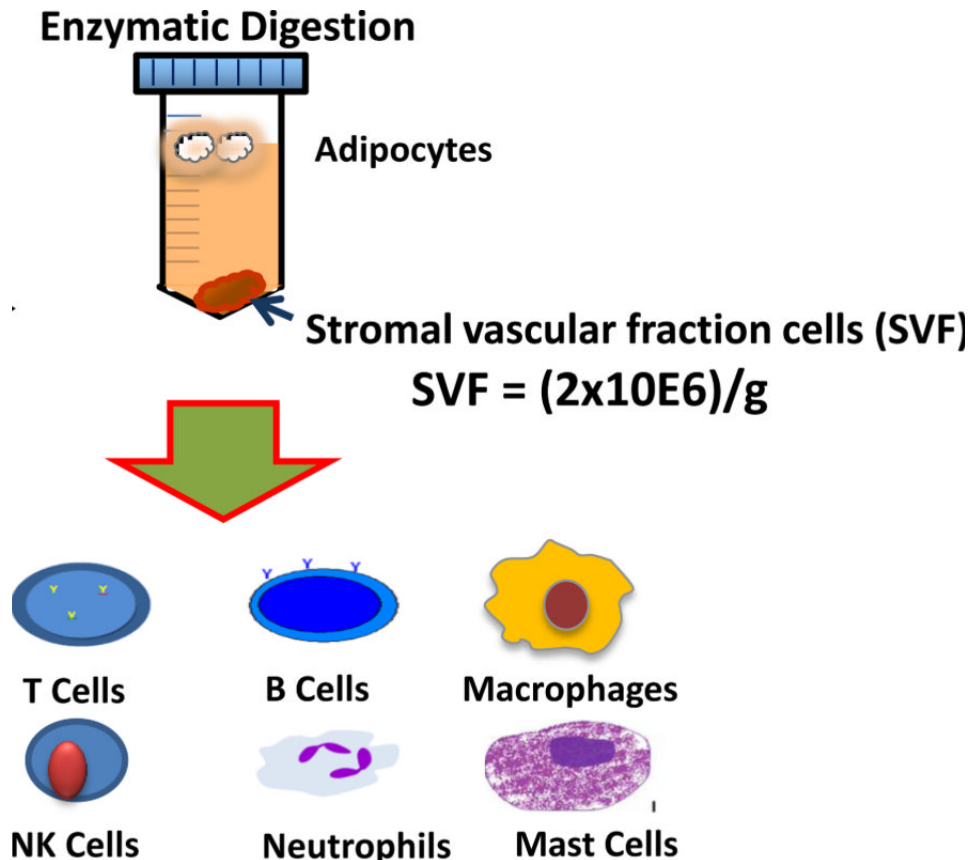
Pacientes con obesidad y alteración de la homeostasis de la glucosa

Subcutáneo

Visceral

Subcutáneo

Visceral



Hemos conseguido aislar subpoblaciones de células del sistema inmune infiltradas en tejido adiposo

From Grant et al. *Methods Mol Biol.* 2013 ; 1040: 195–209

Proyecto FIS: Nuevas dianas terapéuticas en desarrollo de resistencia a insulina



Glucosa < 100 mg/dl

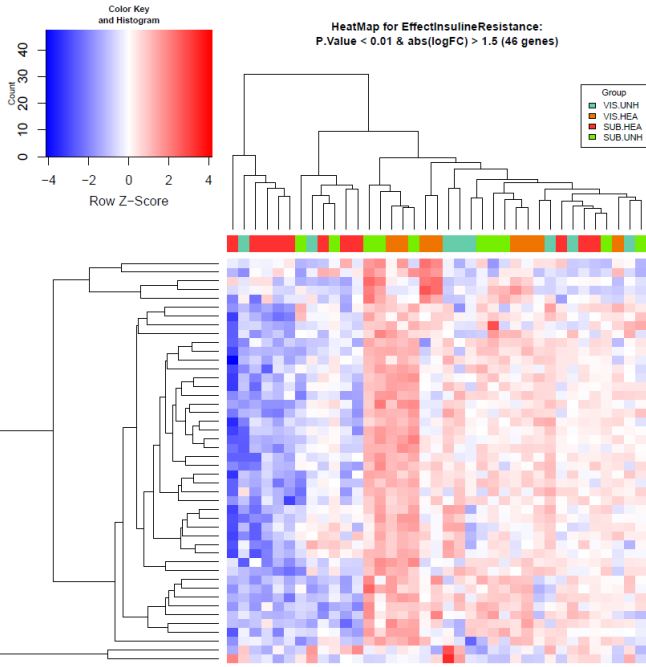


Glucosa > 100 mg/dl

Subcutáneo



Visceral



GENES DIANA

Hay 5 genes altamente diferenciados en linfocitos de subcutáneo de normoglic vs hiperglic

Affymetrix.ID	Gene.Symbol	Entrez	logFC	AveExpr	t	P.Value
CONFIDENCIAL		25821	-2.13	7.01	-5.41	0.00
		55605	-2.37	5.56	-4.29	0.00
		3603	-1.24	7.94	-4.28	0.00
		2010	-1.64	6.24	-4.23	0.00
		157378	-1.54	6.37	-4.06	0.00

Hay 5 genes altamente diferenciados en linfocitos de visceral de normoglic vs hiperglic

Affymetrix.ID	Gene.Symbol	Entrez	logFC	AveExpr	t	P.Value
CONFIDENCIAL		150771	1.45	5.73	3.62	0.00
		55183	1.36	6.66	3.54	0.00
		166968	1.26	3.72	3.44	0.00
		162394	1.39	7.56	3.36	0.00
		10911	-1.53	3.50	-3.26	0.00

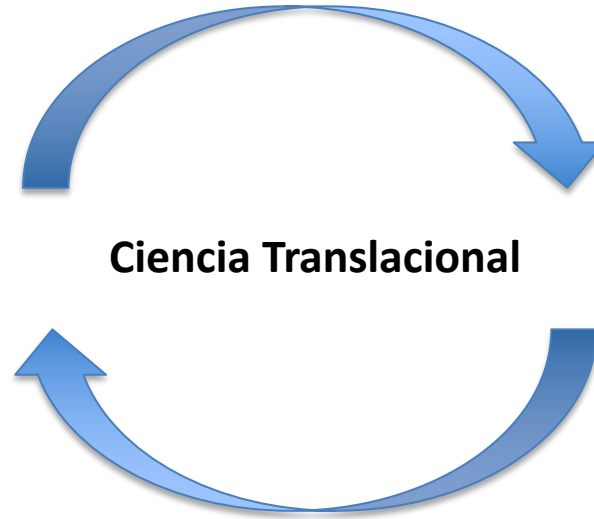
Potenciales nuevos biomarcadores y dianas terapéuticas



**Germans Trias i Pujol
Hospital**

Mi laboratorio:

Lorena González
Marjorie Reyes
Irene Piquer-García
Siri D. Taxeras



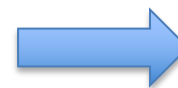
Ciencia Translacional

Pediatras, endocrinos y nutricionistas:

Carlos Rodrigo
Joan Bel
Marta Murillo
María Martínez
Aina Valls
Silvia Pellitero
Eva Martínez

Cirujanos:

Andrea Soria
Alejandro Manzanares
Jordi Tarascó
Pau Moreno
José Balibrea



**Acceso a muestras de tejido
adiposo, heces y suero**



Agradecimientos



Germans Trias i Pujol
Hospital

Dr. Carlos Rodrigo

Dr. Joan Bel

Dra. Marta Murillo

Dra. María Martínez

Dra. Aina Valls

Dra. Andrea Soria

Dr. Alejandro Manzanares



Dr. Josep A. Villena

Dr. Manel Puig
Dra. Julia García-Prado
Dr. Dídac Mauricio

Dra. Silvia Pellitero

Dra. Rocío Puig

Eva Martínez

Jordi Tarascó

Pau Moreno

Carmen Higuera

Paloma Malagón



Dr. Jacqueline Stephens



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Dr. Francesc Villarroya

Dra. Laura Herrero

Dra. Dolors Serra



Dra. Marta Vives-Pi

Silvia Rodríguez-Fernández

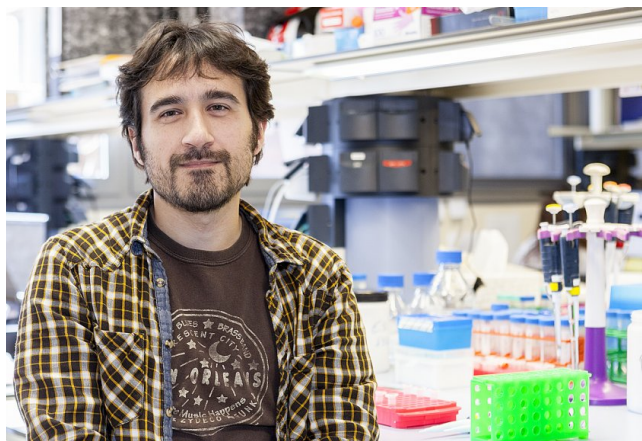


Sant Joan de Déu
Barcelona · Hospital

Dr. Carles Lerin

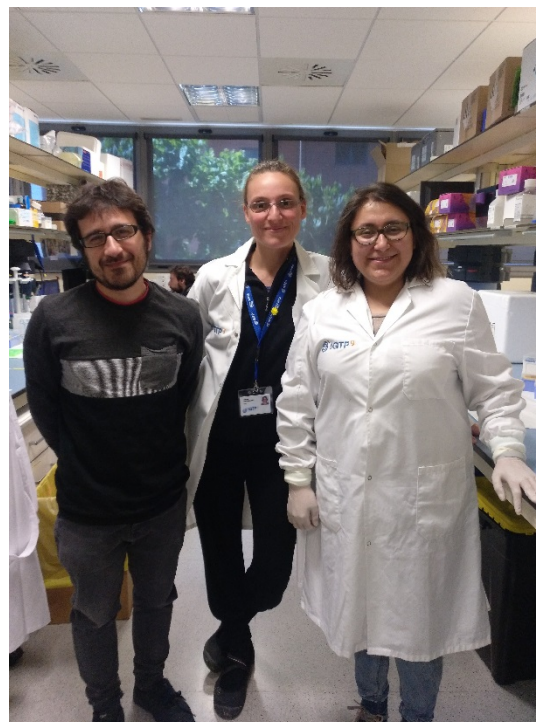
Dra. Marta Ramón

Obesity and type 2 Diabetes: Adipose Tissue Biology



Laboratorio
Lorena González,
Marjorie Reyes

Irene Piquer
Siri Taxeras
Íciar Lucena



CP15/00106
PI17/01455

 **NTNU**
Norwegian University of
Science and Technology



"Una manera de hacer Europa"

GRACIAS POR SU ATENCIÓN

ics.gencat.cat



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut



Institut Català
de la Salut



IISPV
INSTITUT
D'INVESTIGACIÓ
SANITÀRIA
PERE VIRGILI