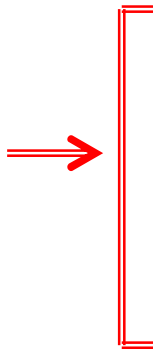




Senescència cel·lular i metabolisme

Dr. José María Moreno Navarrete
Hospital Universitari Dr. Josep Trueta
Girona

Trastorns metabòlics associats a la obesitat



- Dislipèmia
- Hipertensió
- Intolerància a la glucosa
- Baixos nivells HDL

- ↘ -Elevat risc d'enfermetat cardiovascular
- ↘ -Elevat risc Diabetis tipus 2
- ↘ -Elevat risc esteatosis hepàtica



Sobrenutrició
Estrés oxidatiu
Inflamació



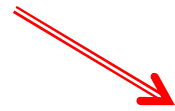
Resistència a la insulina



Envelliment

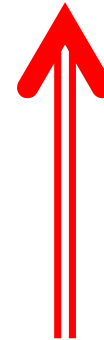


Senescència cel·lular

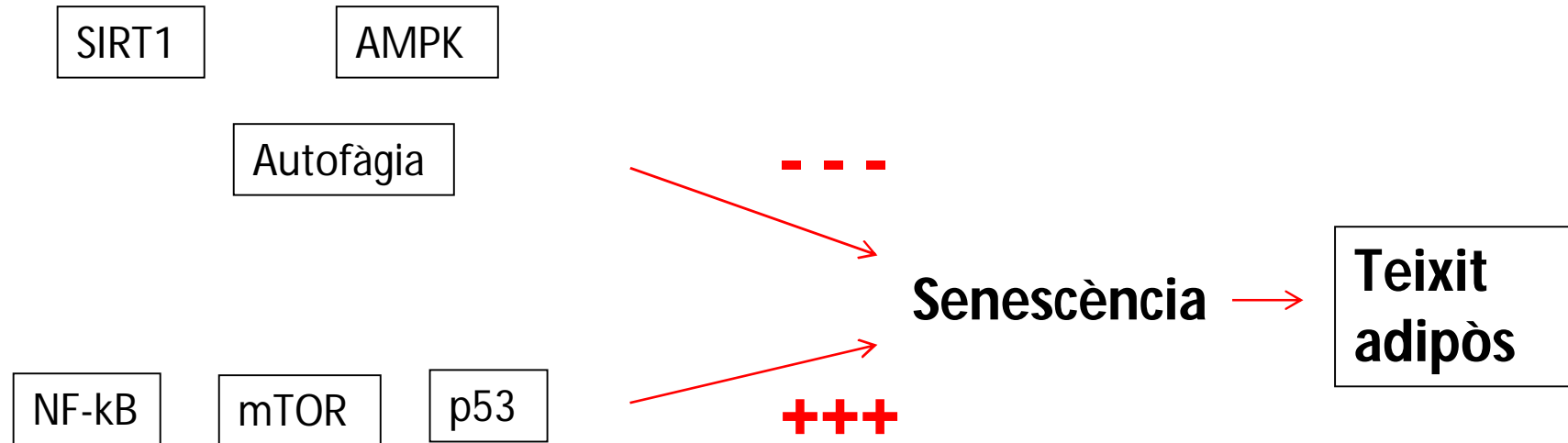


- Fallida de la cèl·lula beta pancreàtica
- Sarcopènia
- Formació de fetge gras
- Alteració de la funció adipogènica del teixit adipós

- Forma plana i increment de tamany
- Reducció en la capacitat replicativa
- Increment expressió de gens → control de cicle cel·lular



→ **Vies metabòliques que participen en la senescència cel·lular**



→ **Escurçament de telòmers**

SIRT1

- Sirtuin 1 es una deacetilasa que participa en un ampli ventall de processos metabòlics que controlen la proliferació i diferenciació cel·lular.

-Alts nivells de NAD⁺ (estat oxidat) → inductors de l'activitat de SIRT1

In vitro

- Redueix la diferenciació adipocitaria modulant PPAR γ
- Potencia la diferenciació l'adipocit marró, estabilitzant el complex PPAR γ -PRDM16
- Modula l'estat inflamatori al teixit adipós

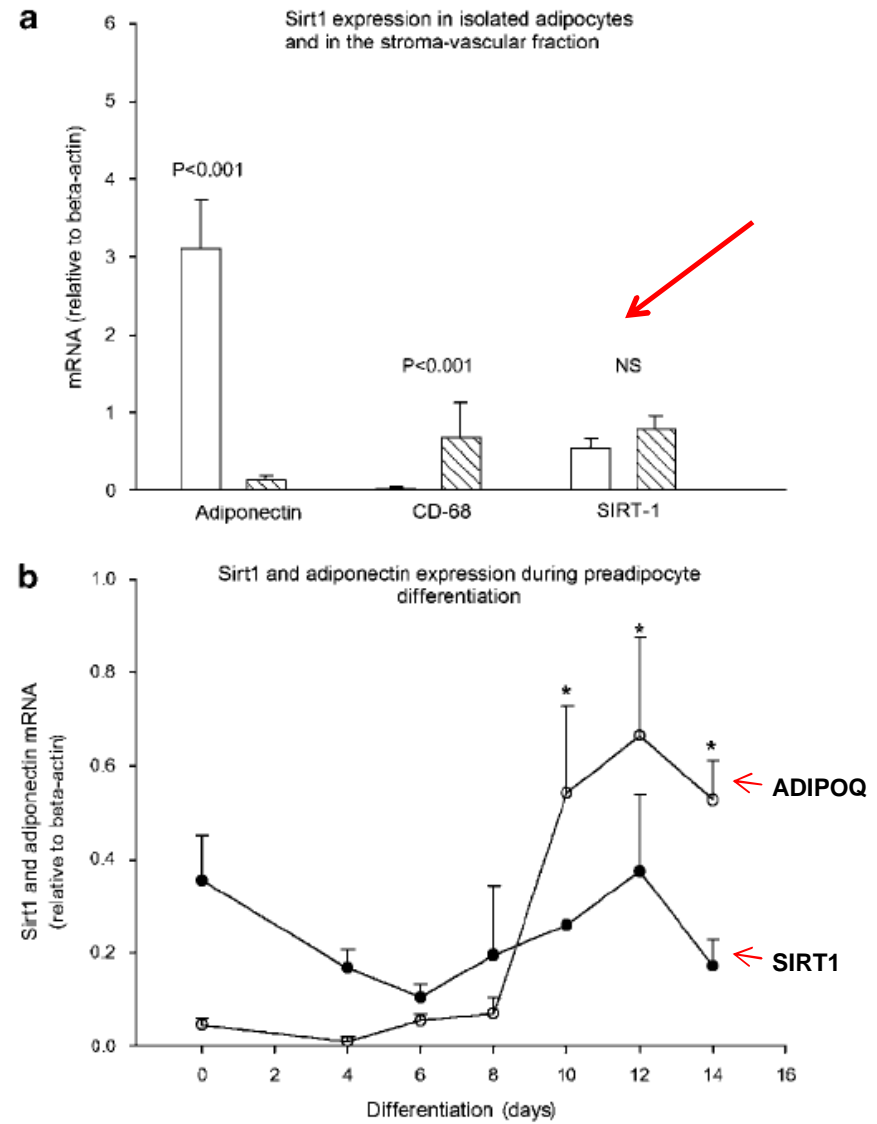
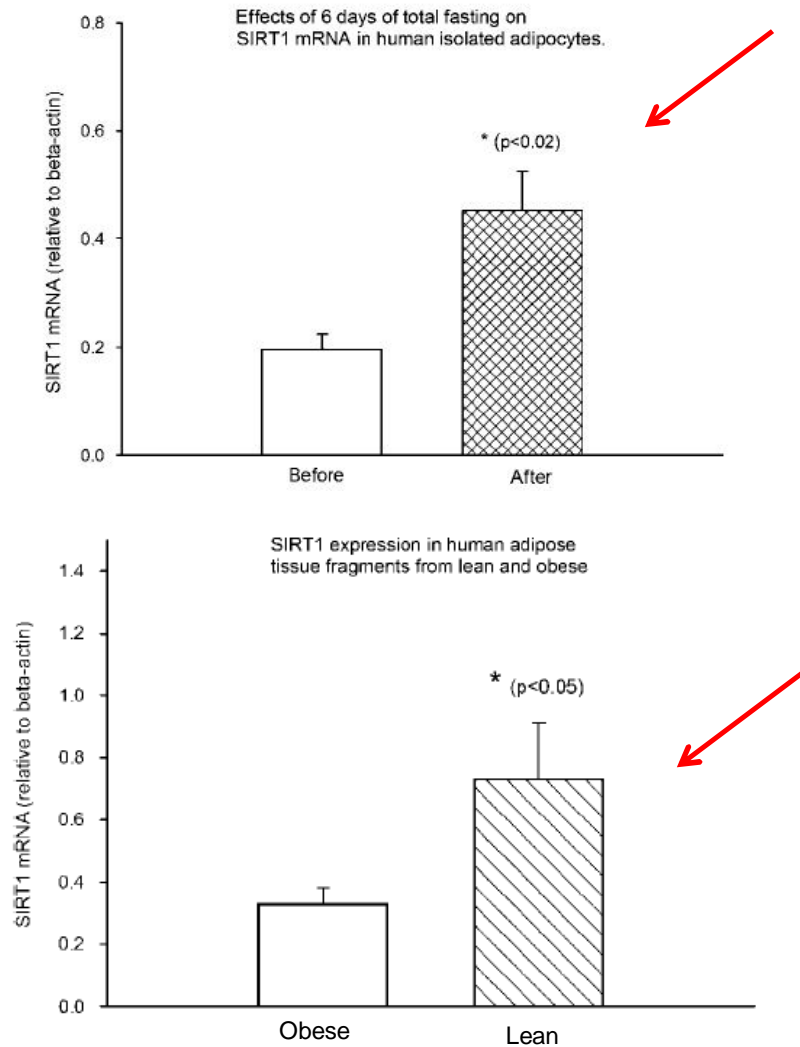
In vivo

- Reducció dels nivells d'expressió gènica de Sirt1 en associació amb obesitat en humans i en ratolins genèticament obesos.
- Potencia la producció de adiponectina
- La dieta alta en greixos redueix els nivells i l'activitat de Sirt1 en l'adipòcit.

Table 1 Clinical characteristics

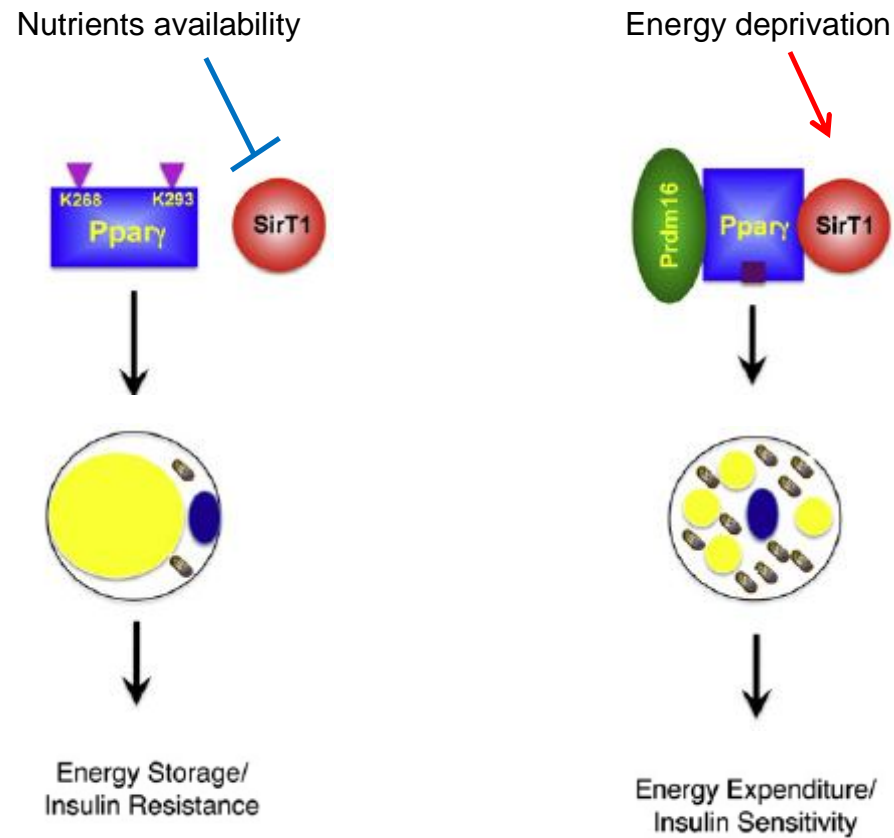
	Basal	After fasting
Body weight (kg)	126.8 ± 5.3	120.5 ± 5.1*
Serum insulin (μM)	25.4 ± 4.1	15.1 ± 3.9*
Serum FFA (μM)	0.71 ± 0.07	1.53 ± 0.10*
Serum leptin (ngml ⁻¹)	53.8 ± 4.7	30.7 ± 2.0*

*P<0.05. FFA, free fatty acids.



Model de deacetilació de PPAR γ dependent de Sirt1

En adipòcits blancs, PPAR γ deacetilat interacciona amb PRDM16 \rightarrow Termogènesis (despesa de energia) i millora de la sensibilitat a la insulina



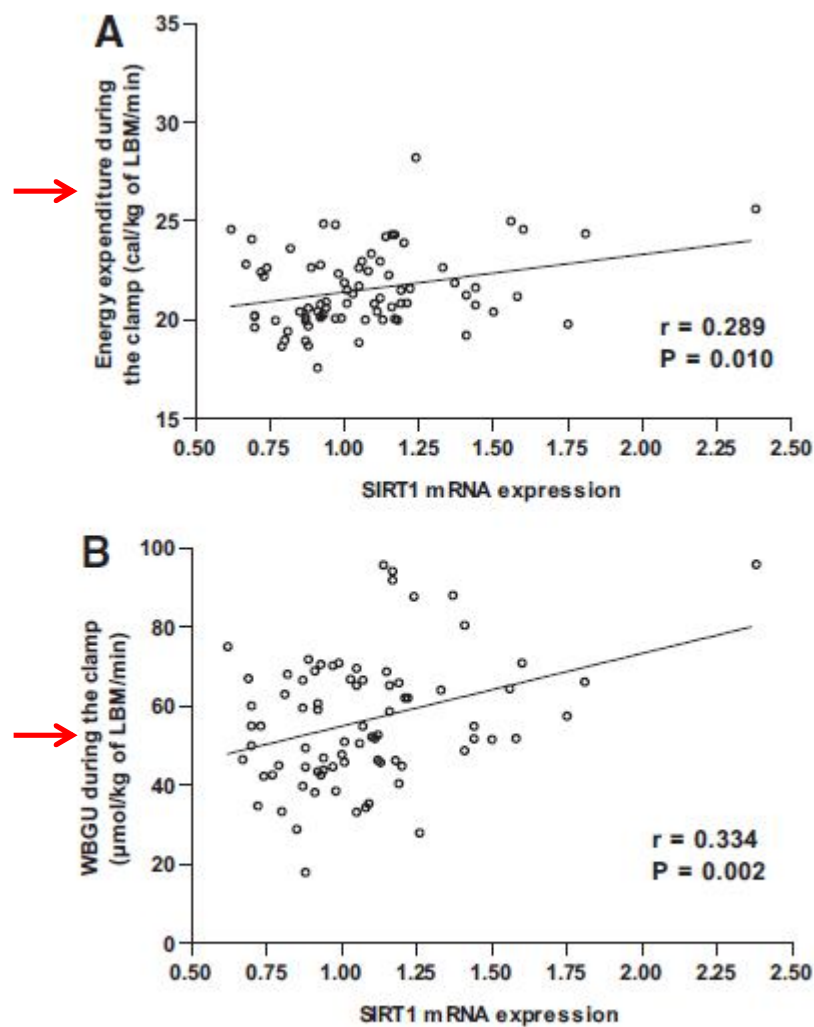


FIG. 3. **A:** Correlation of adipose tissue SIRT1 mRNA expression level with EE during the hyperinsulinemic clamp. **B:** Correlation of adipose tissue SIRT1 mRNA expression level with the rates of whole-body glucose uptake in offspring of type 2 diabetic patients.

TABLE 2

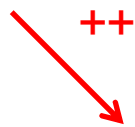
Pearson correlations between adipose tissue mRNA expression of SIRT1 and PGC-1 α with adipose tissue mRNA expression of genes regulating mitochondrial function ($n = 81$)

	SIRT1	PGC-1 α
PGC-1 β	$r = 0.358$ $P = 0.001$	$r = 0.152$ $P = 0.179$
NRF1	$r = 0.286$ $P = 0.010$	$r = 0.235$ $P = 0.036$
ERR α	$r = 0.339$ $P = 0.002$	$r = 0.260$ $P = 0.021$
TFAM	$r = 0.379$ $P = 0.001$	$r = 0.213$ $P = 0.059$
NDUFA2	$r = 0.392$ $P = 3.5 \times 10^{-4}$	$r = 0.273$ $P = 0.015$
CYCS	$r = 0.263$ $P = 0.019$	$r = 0.159$ $P = 0.161$
COX4I1	$r = 0.332$ $P = 0.003$	$r = 0.262$ $P = 0.020$
ATP5G1	$r = 0.248$ $P = 0.027$	$r = 0.196$ $P = 0.084$
SOD1	$r = 0.460$ $P = 2.0 \times 10^{-5}$	$r = 0.348$ $P = 0.002$
SOD2	$r = -0.046$ $P = 0.689$	$r = -0.009$ $P = 0.940$
CAT	$r = 0.350$ $P = 0.002$	$r = 0.422$ $P = 1.3 \times 10^{-4}$

En models de ratolins:

-Una disminució de SIRT1 en teixit adipós induïda per oligos anti-sentit

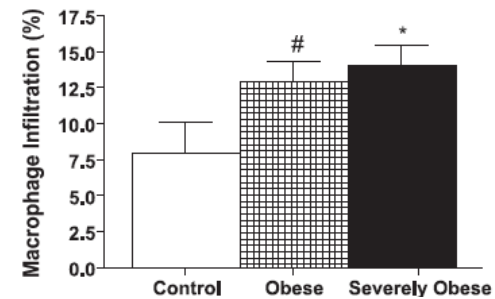
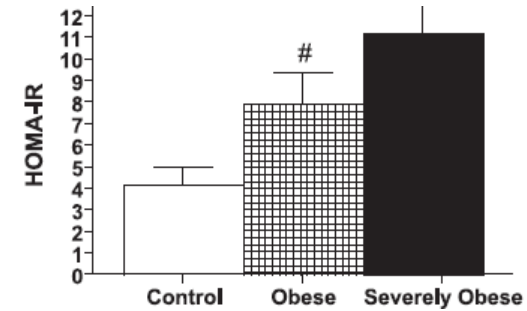
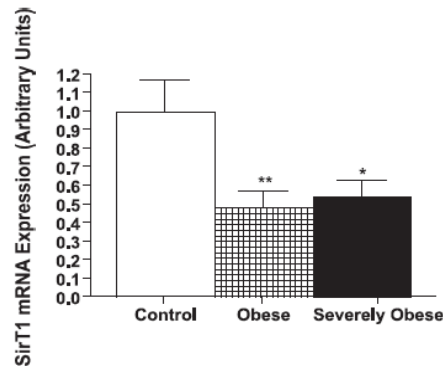
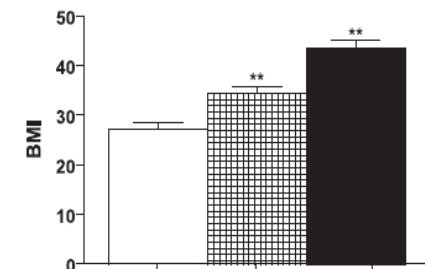
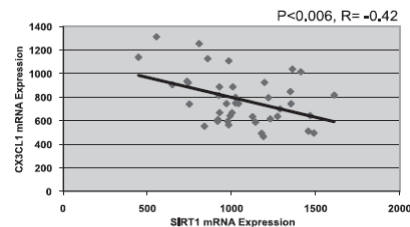
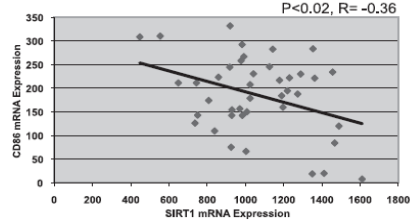
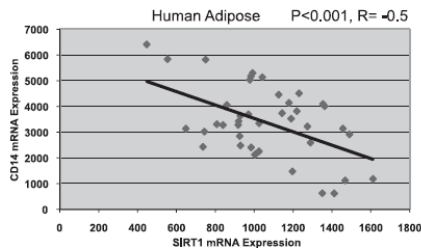
-Una sobreexpressió de SIRT1 en models transgènics

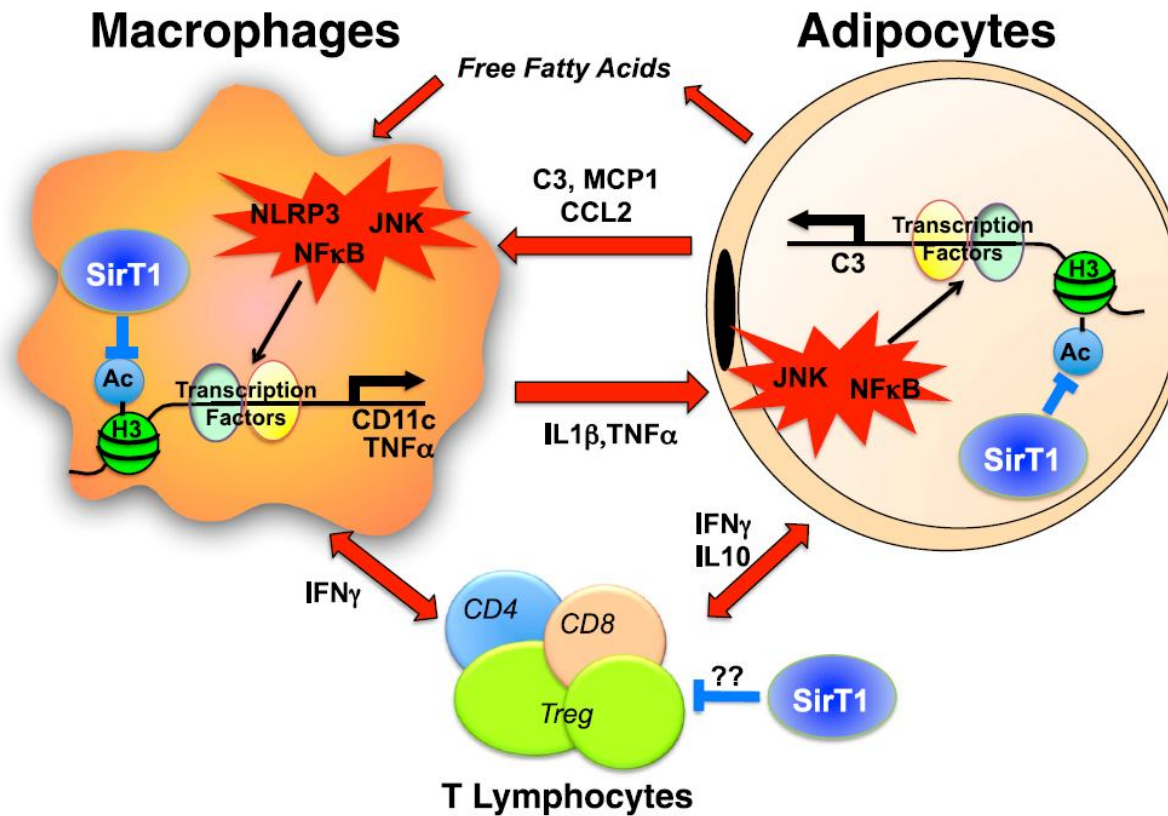
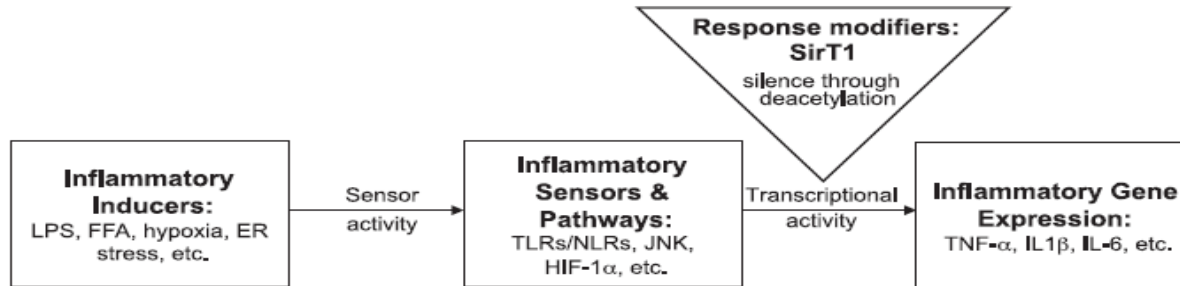


Inflamació en el teixit adipós

- Reclutament de macròfags
- Producció de citokines inflamatòries

En teixit adipós humà subcutani:

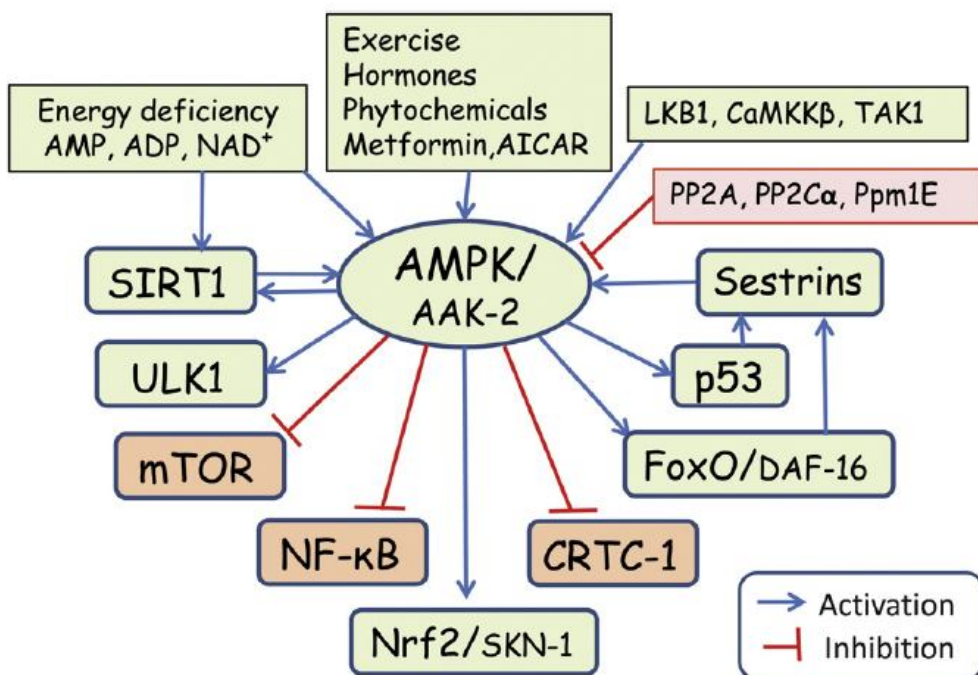




AMPK

- AMPK es una cinasa que s'activa amb nivells citoplasmàtics alts AMP i es essencial per l'activació dels processos oxidatius (glicolosis, cicle de krebs i β -oxidació) i el bloqueig de la lipogenesis.

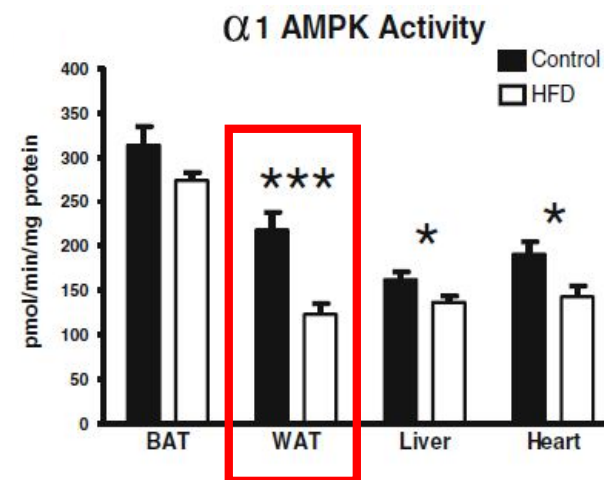
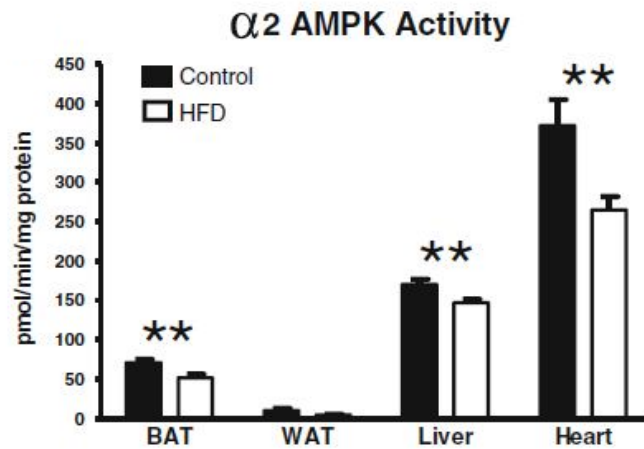
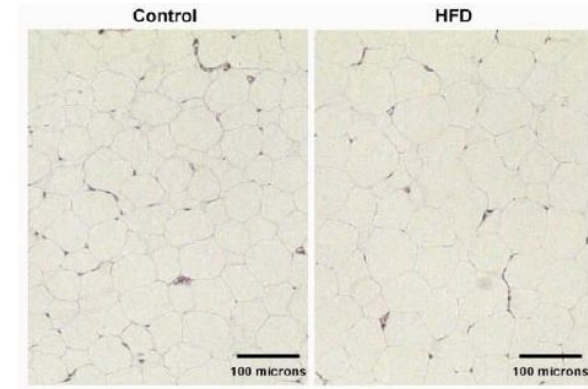
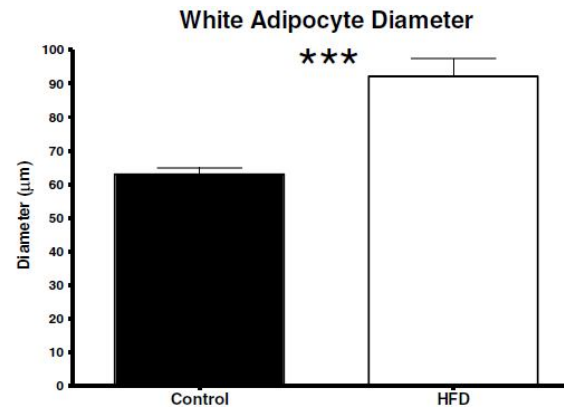
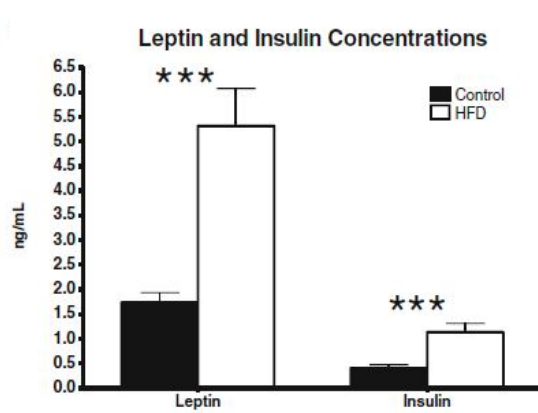
- Juntament amb SIRT1 està considerat un SENSOR METABÒLIC

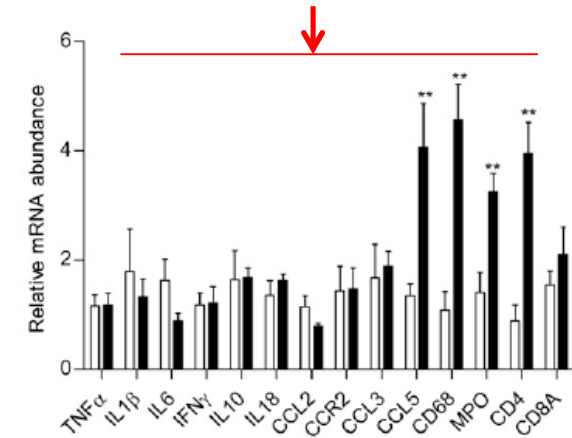
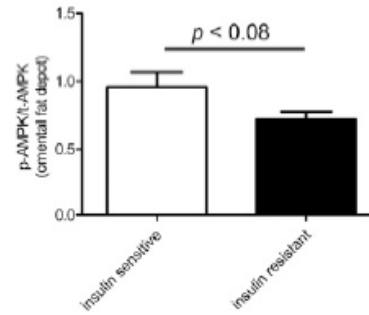
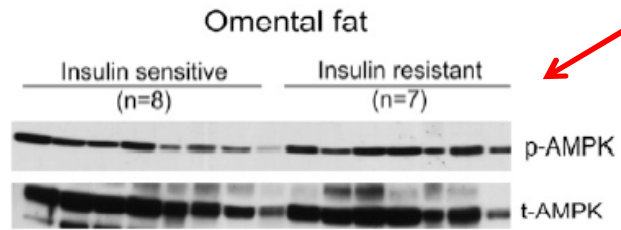
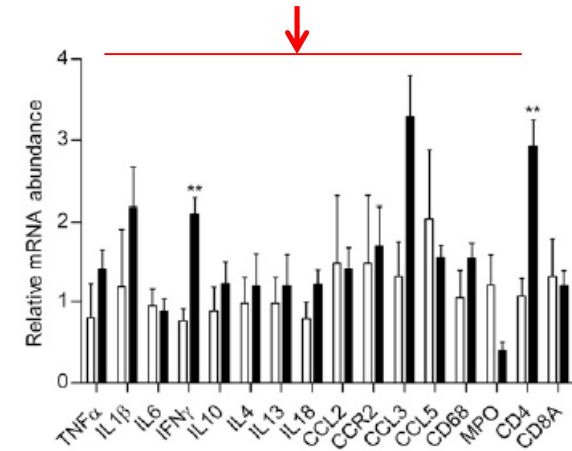
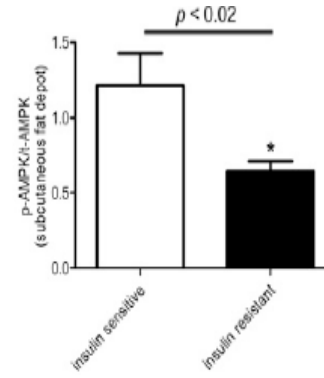
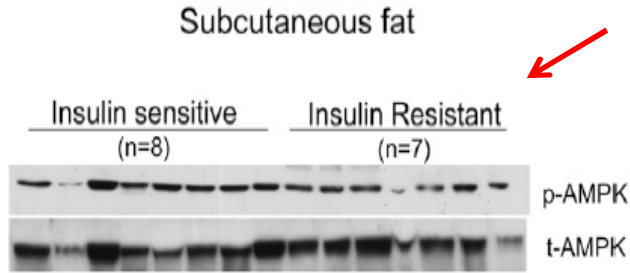


Decline in AMPK activation with aging:

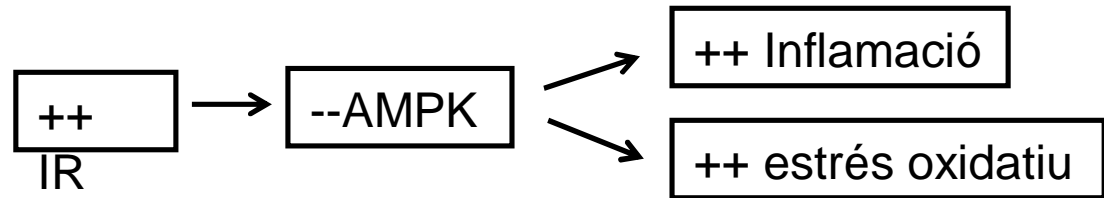
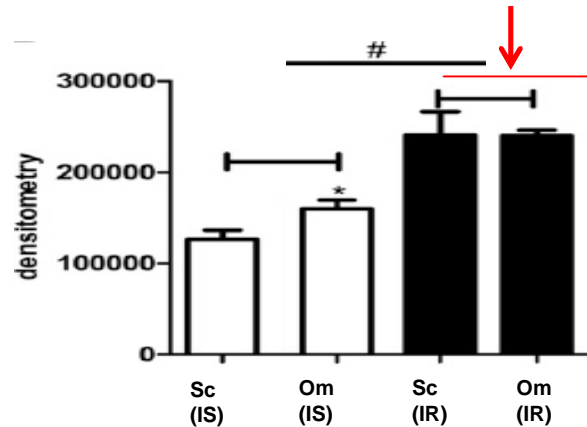
Decreases autophagy
 Increases oxidative stress
 Increases endoplasmic stress
 Increases apoptotic resistance
 Increases inflammation
 Increases fat deposition
 Induces hyperglycemia
 Enhances metabolic syndrome

Efecte de la dieta alta en greixos en rates durant 18 setmanes

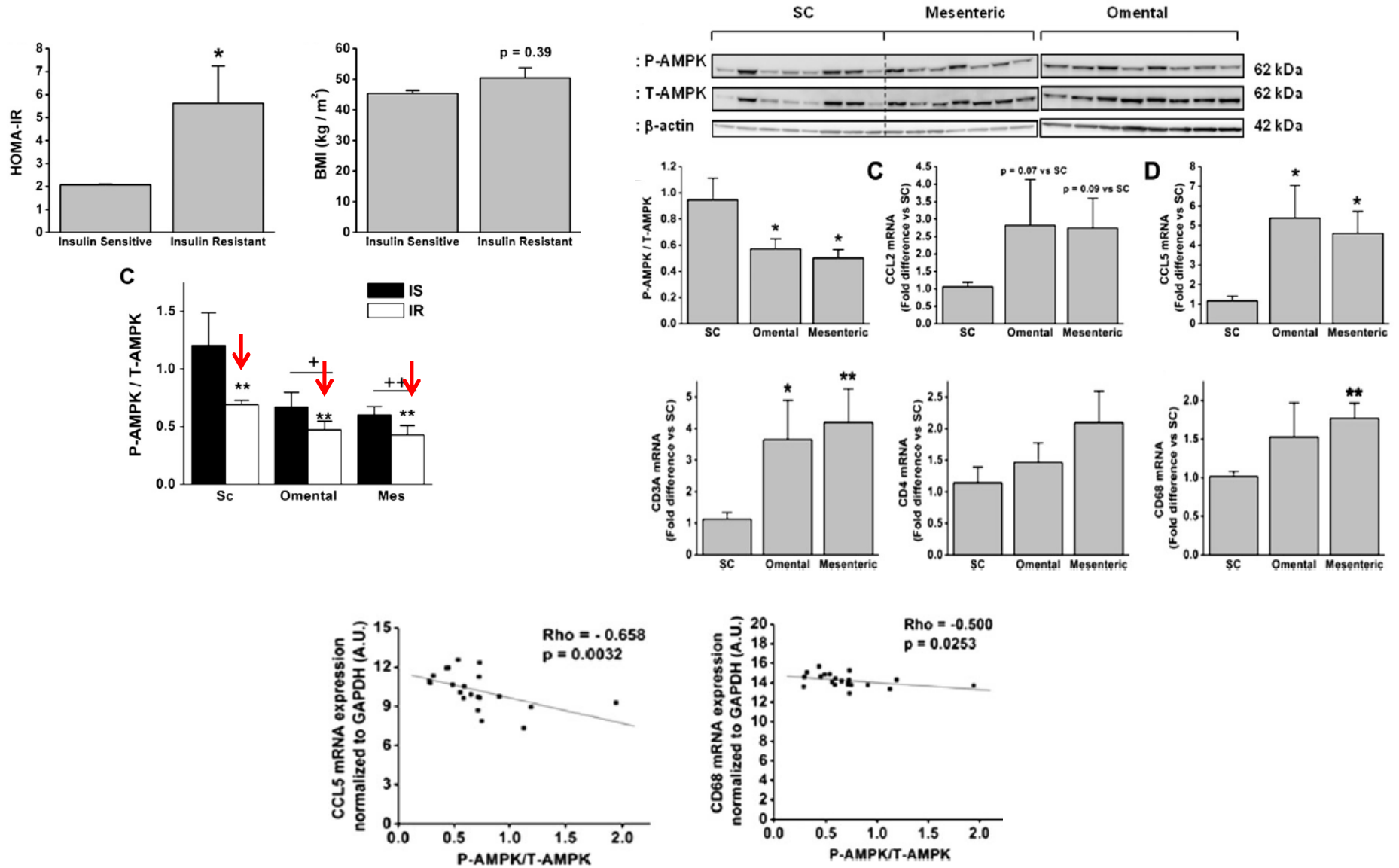


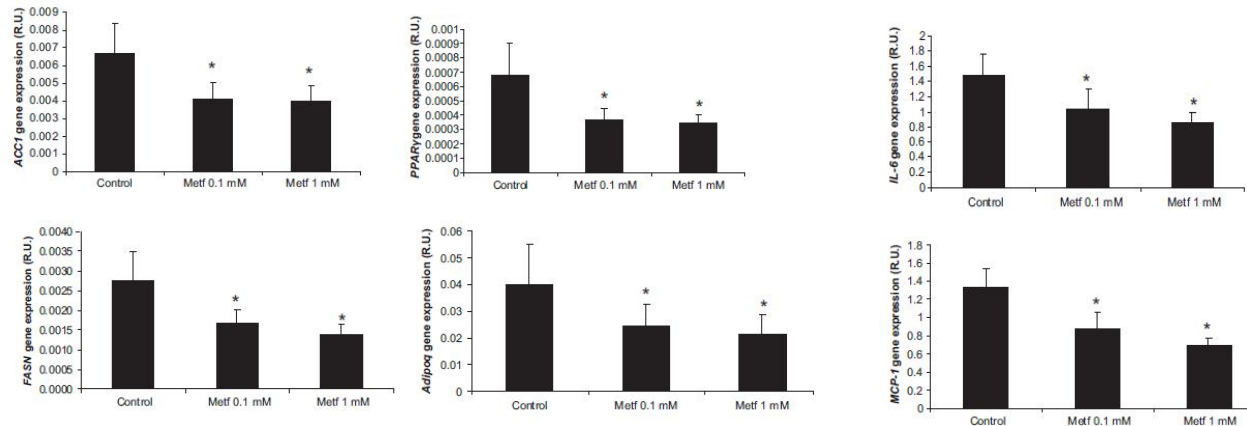
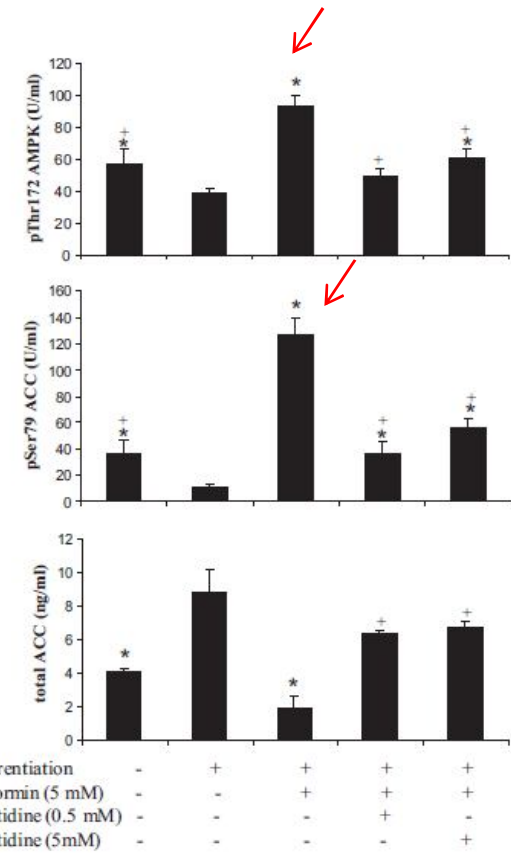
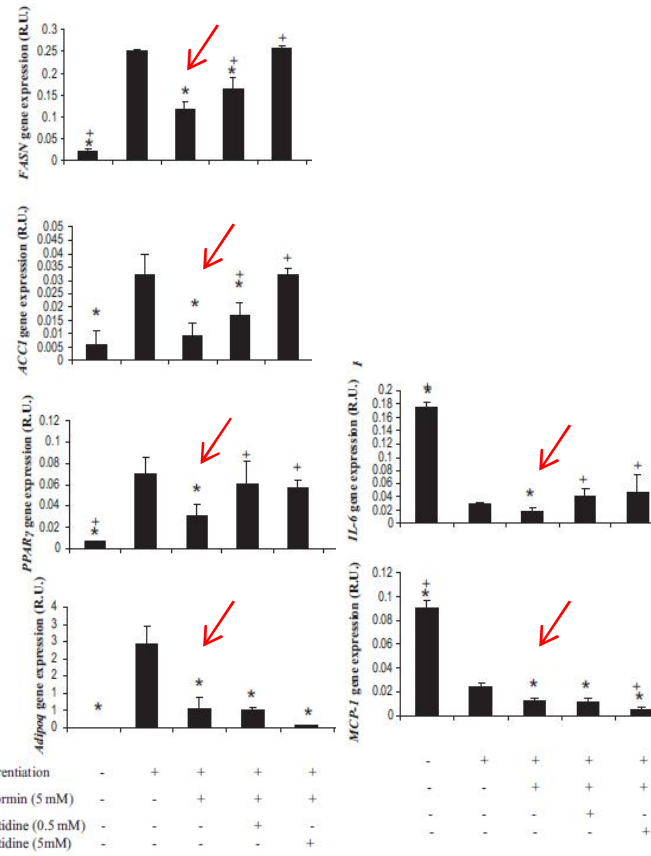
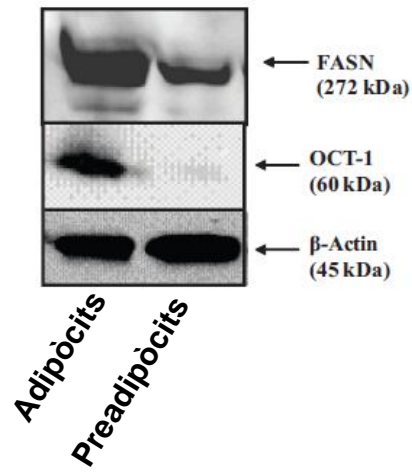


Carbonilació de proteïnes (marcador d'estrés oxidatiu)

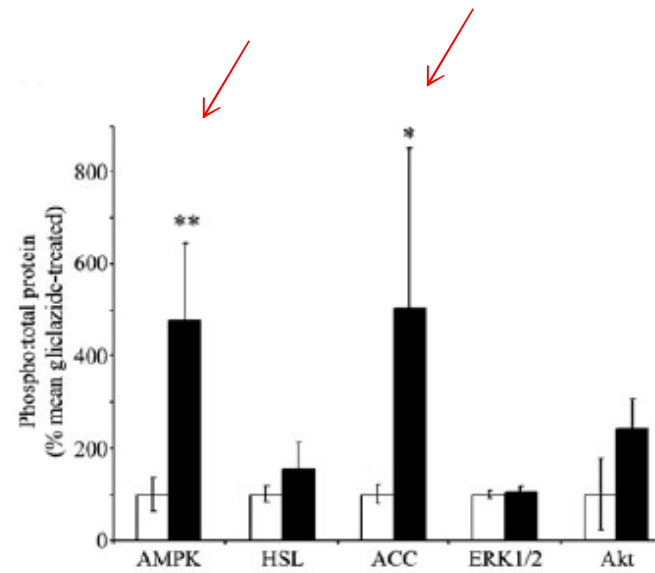
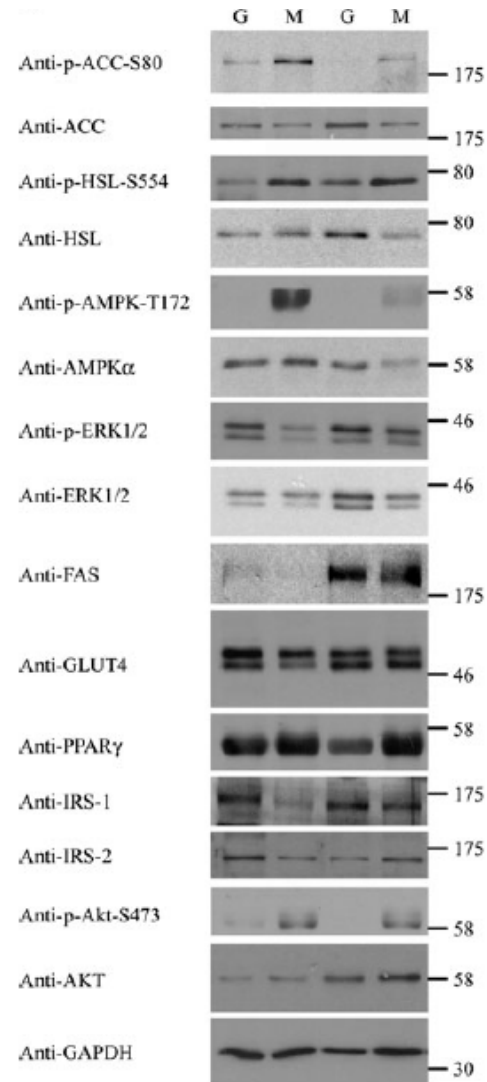


Pacients amb obesitat mòrbida i diferents graus de sensibilitat a la insulina





En pacients tractats durant 10 setmanes amb metformina (500 mg tres vegades per dia)



Autofàgia

-És un procés de digestió cel·lular pròpia, que protegeix de l'envelliment, cancer, neurodegeneració, malaltia cardíaca, infeccions i de les complicacions de la obesitat.

-En condicions normals, l'autofàgia degrada proteïnes que poden ser perjudicials → Via de ubiquitin-proteosoma

-En condicions adverses (dèficit de nutrients), l'autofàgia permet mantenir la homeostasi energètica de la cèl·lula.

Reguladors d'autofàgia

aminoàcids: ++ mTOR → -- Autofàgia

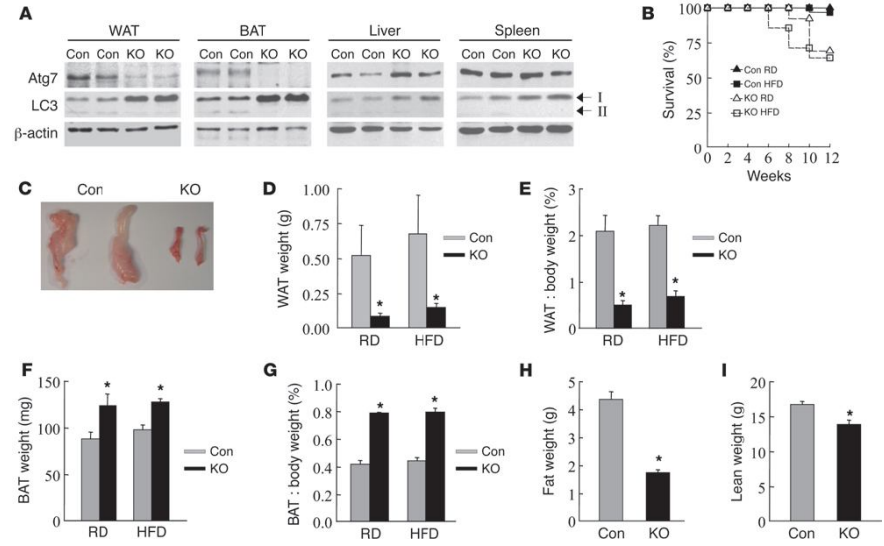
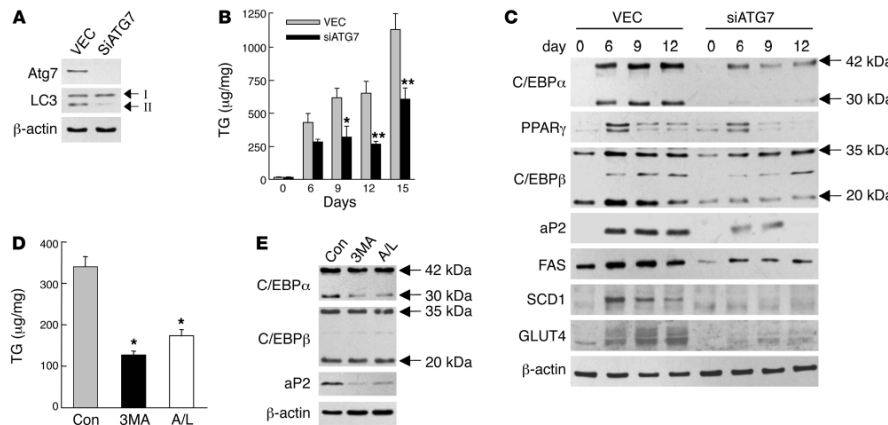
Demanda energètica: ++ AMPK → ++ Autofàgia

Estrés oxidatiu: Increment ROS: Dany components cel·lulars → ++ Autofàgia (mitofàgia)

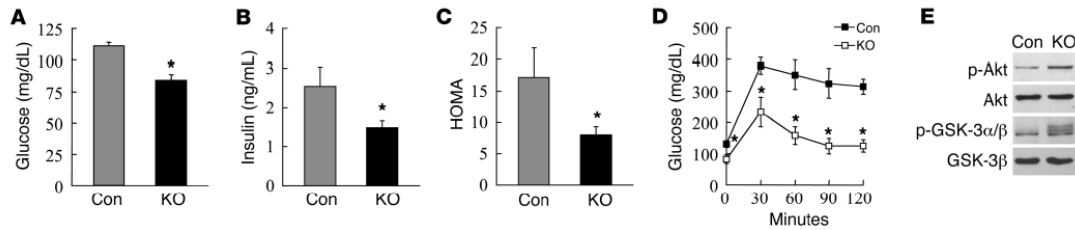
Estrés retícle endoplasmàtic: Increment UPR: ++ Autofàgia

Increment en l'activitat de Sirt 1: deacetila ATG proteins → ++ Autofàgia

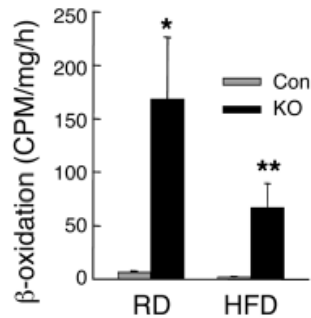
Durant la diferenciació adipocitària



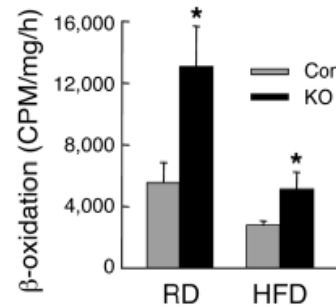
++ sensibilitat a la insulina



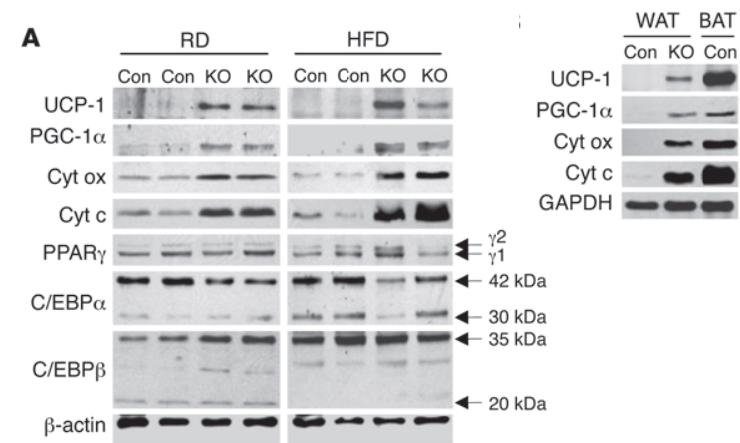
WAT



BAT



Converteix el teixit blanc a marró

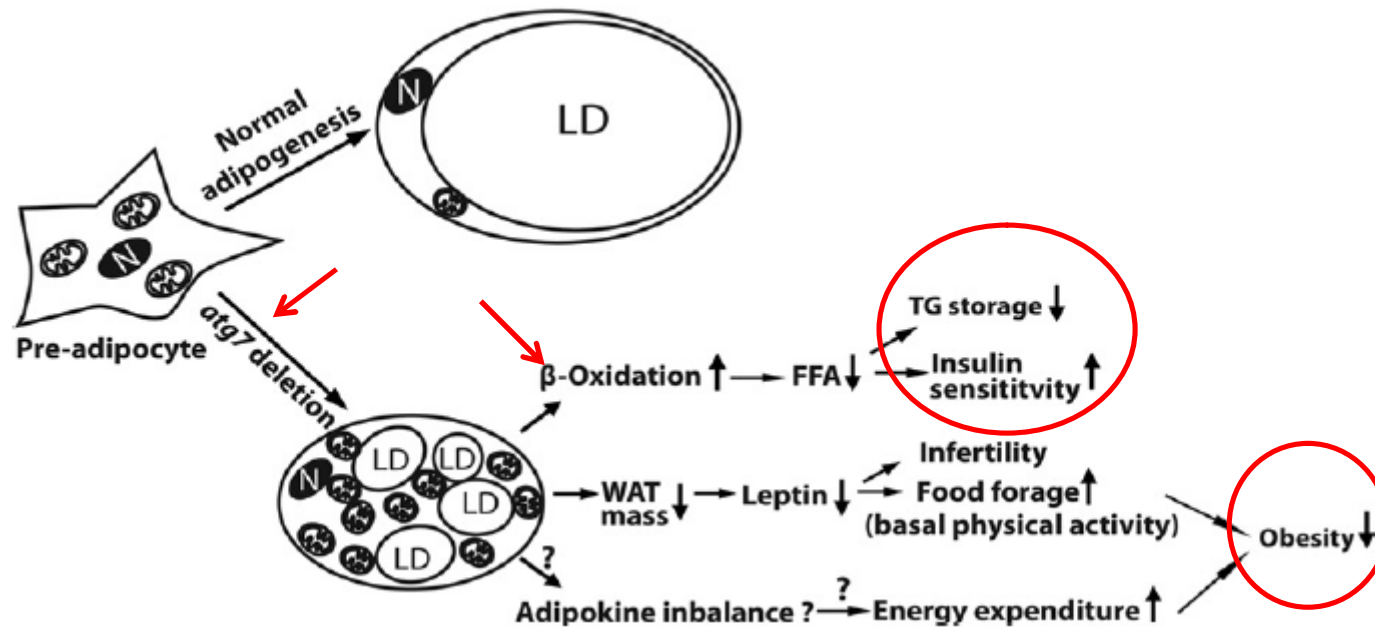


Adipose-specific deletion of *autophagy-related gene 7* (*atg7*) in mice reveals a role in adipogenesis

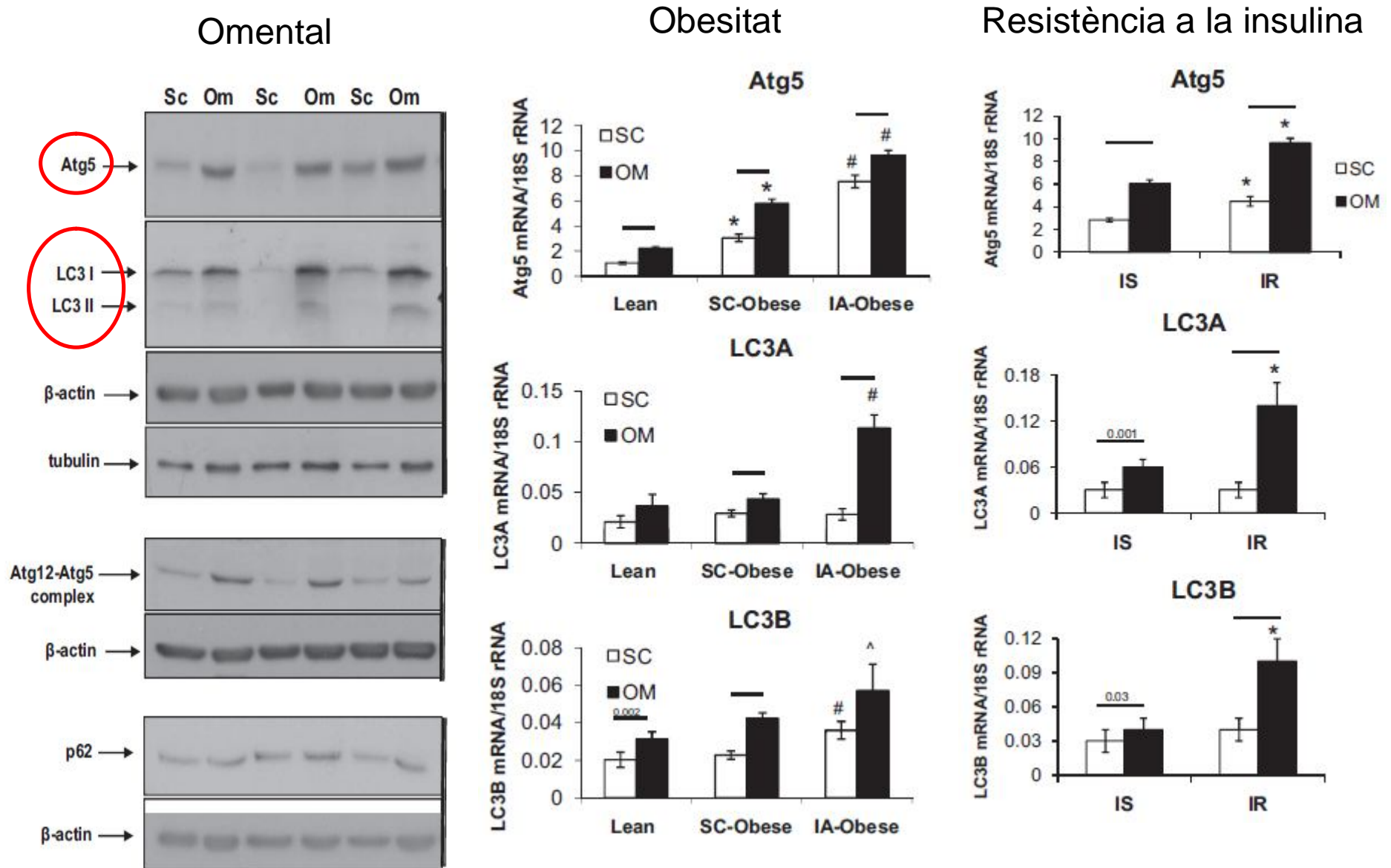
Yong Zhang^a, Scott Goldman^a, Rebecca Baerga^a, Yun Zhao^a, Masaaki Komatsu^b, and Shengkan Jin^{a,1}

^aDepartment of Pharmacology, University of Medicine and Dentistry of New Jersey-Robert Wood Johnson Medical School, Piscataway, NJ 08854; and ^bPrecursory Research for Embryonic Science and Technology, Science and Technology Corporation, Kawaguchi and Laboratory of Frontier Science, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8613, Japan

Edited by Arnold J. Levine, Institute for Advanced Study, Princeton, NJ, and approved October 8, 2009 (received for review June 2, 2009)



En teixit adipós humà: Major expressió de gens relacionats amb autofàgia



Omental



Diàmetre de l'adipòcit

Àrea de greix visceral



Subcutani



Diàmetre de l'adipòcit

Expressió de IL6

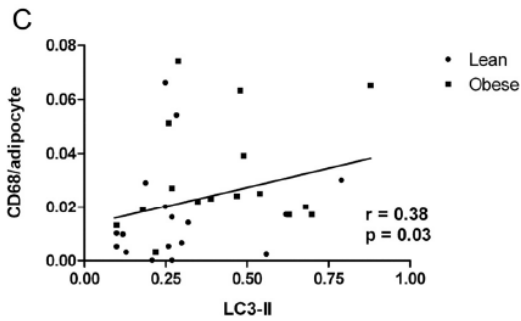
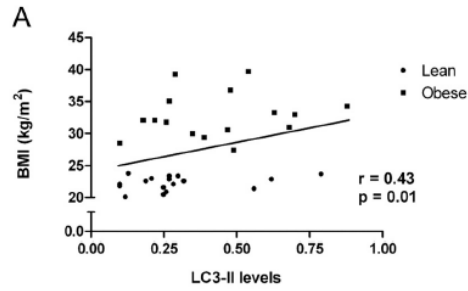
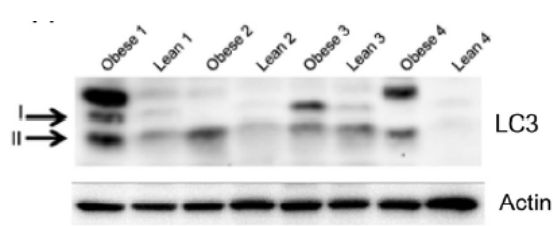


**Increment de l'autofàgia
associada a obesitat**

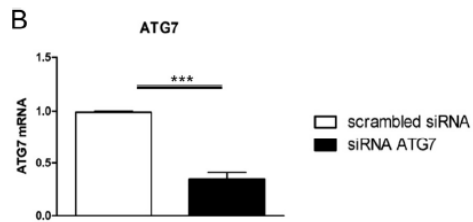


Un mecanisme de supervivència de l'adipòcit i la resta de cèl·lules del teixit adipós davant les condicions adverses: hipertrofia adipocitària, estrés oxidatiu i inflamació.

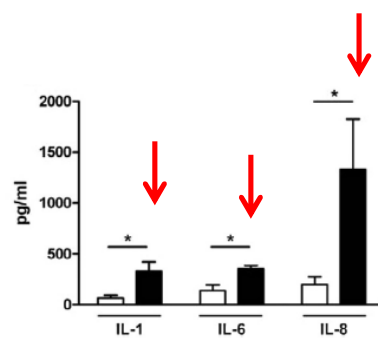
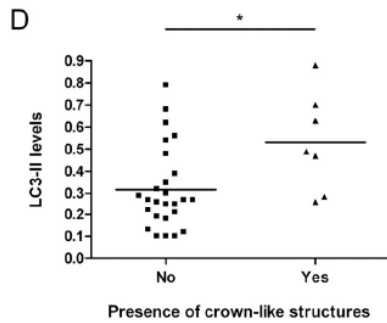
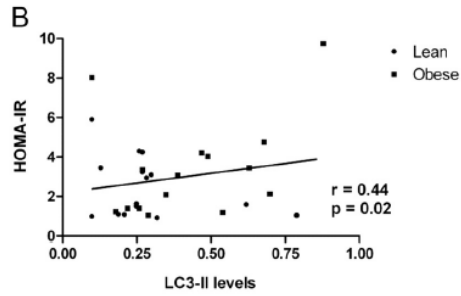
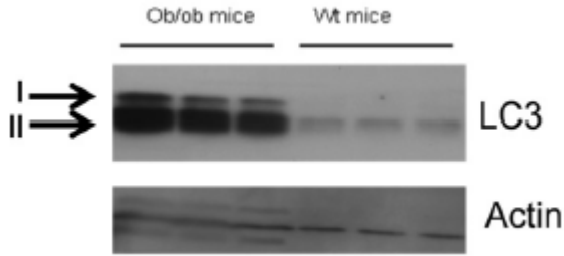
Teixit adipós humà



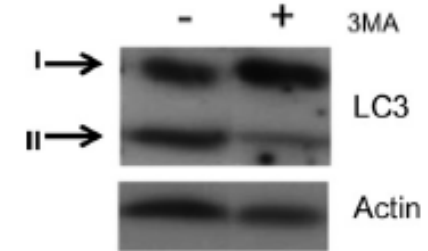
En adipòcits diferenciats - SGBS



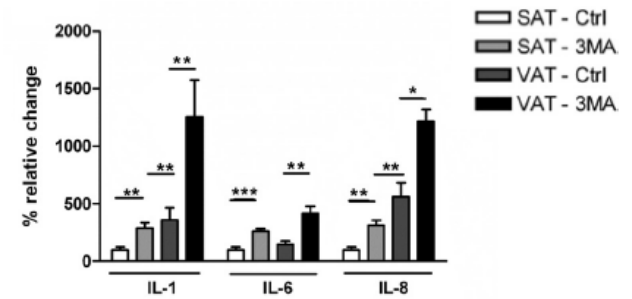
Teixit adipós ratolí



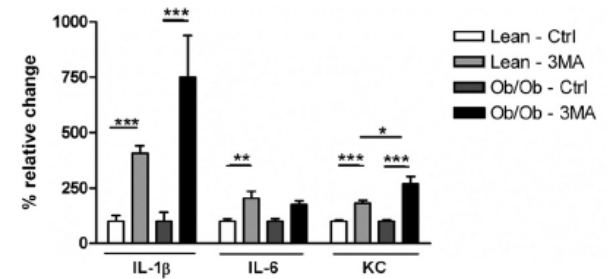
3MA: 3-metiladenina: Inhibidor de autofàgia



En explants de teixit adipós humà

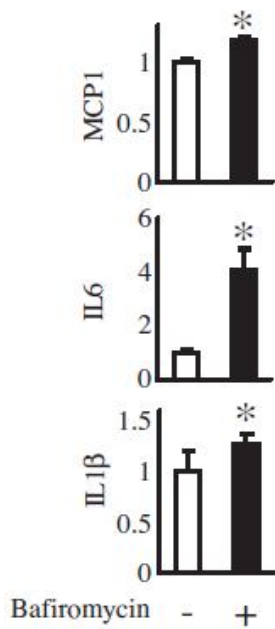
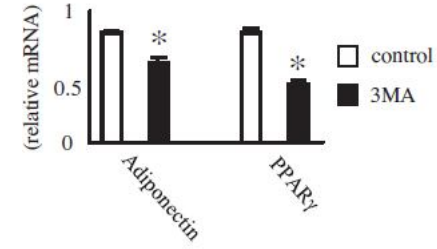
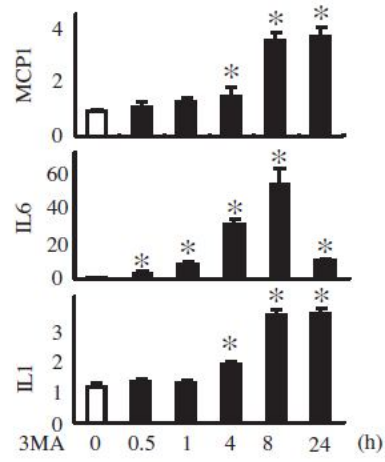
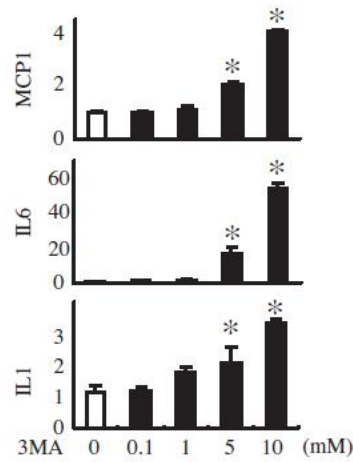


En explants de teixit adipós epididimal de ratolí primis vs Ob/ob

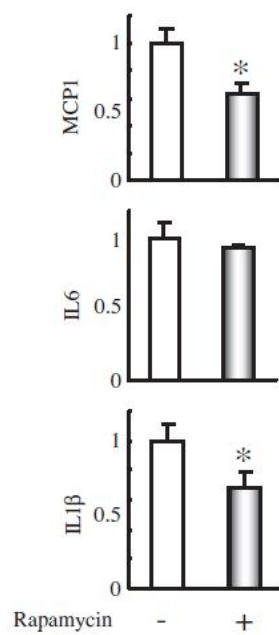


Jansen *et al* Endocrinology (2012)

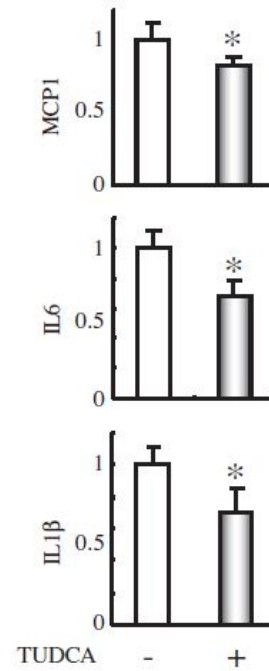
Rol de la autofàgia en la modulació de la resposta inflamatòria



INHIBIDORS D'AUTOFÀGIA



INDUCTORS D'AUTOFÀGIA



p53

p53 – senescència del teixit adipós – resistència a la insulina



Incrementa la sensibilitat a la insulina

++ marcadors adipogènics

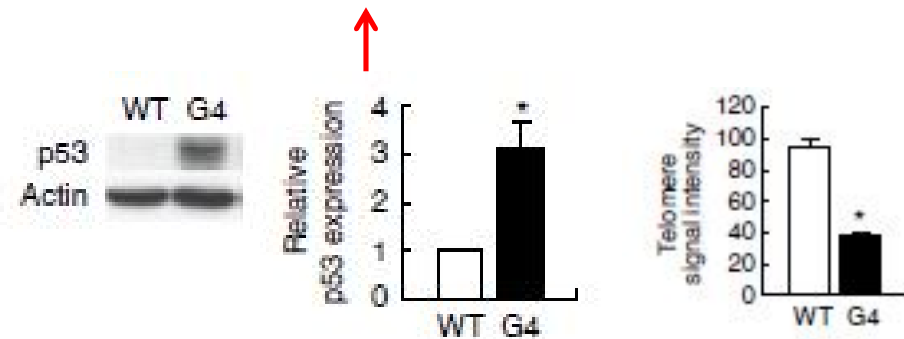
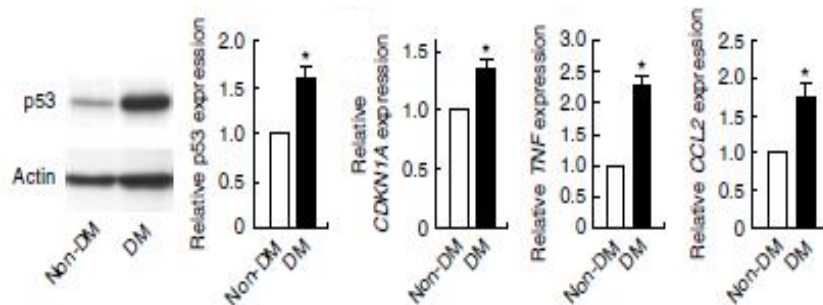
-- l'estat inflamatori del teixit adipós

Redueix la sensibilitat a la insulina

-- marcadors adipogènics

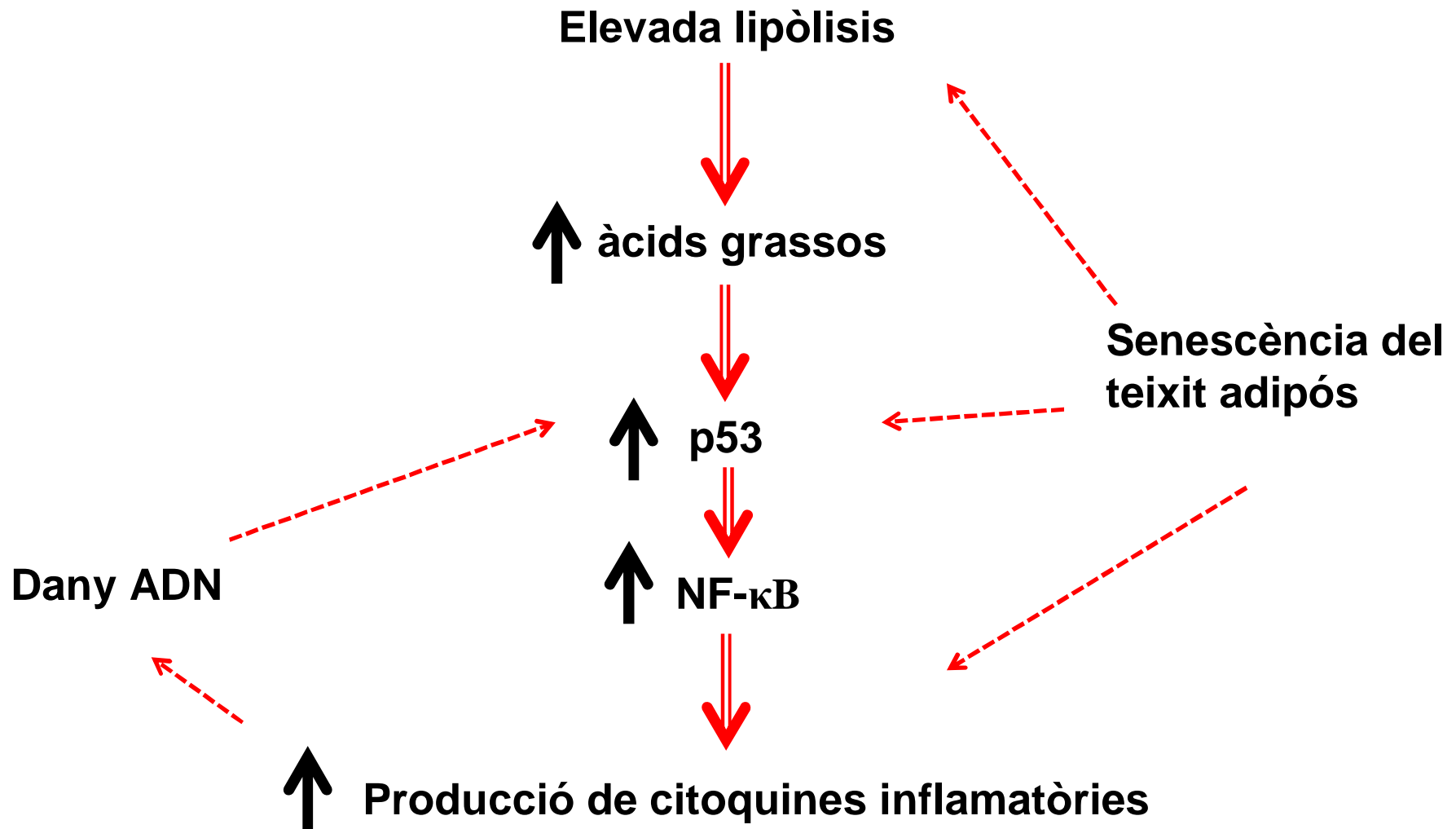
++ l'estat inflamatori del teixit adipós

En teixit adipós humà



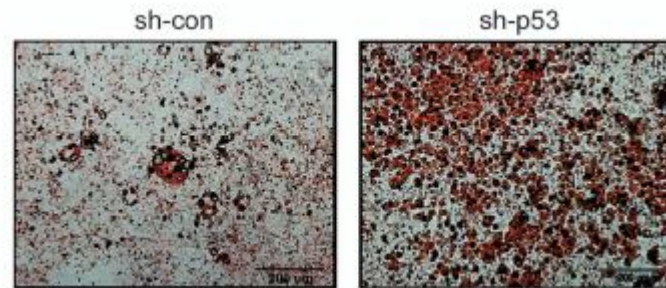
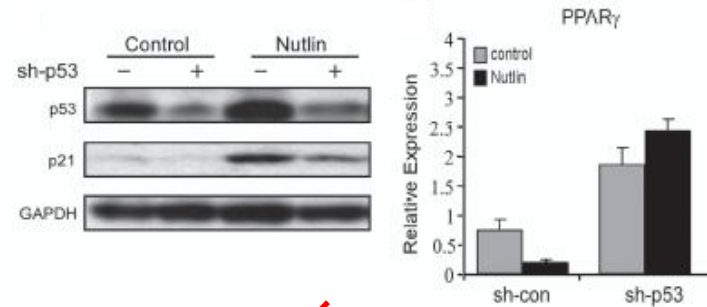
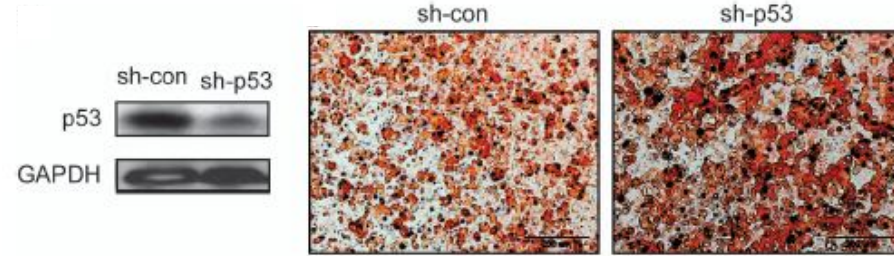
Minamino *et al.* Nature Medicine (2009)

En adipòcits i teixit adipós



In vitro: Inhibeix l'adipogènesis

3T3-L1 cells



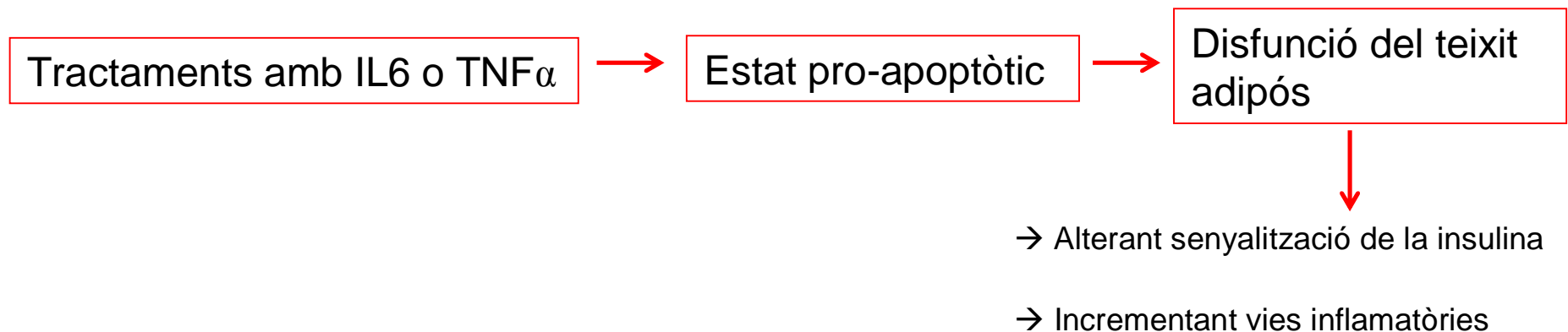
Nutlin-3 (25 μ M): activador de via p53

Es replicava en C3H10T1/2 cells & human ASCs

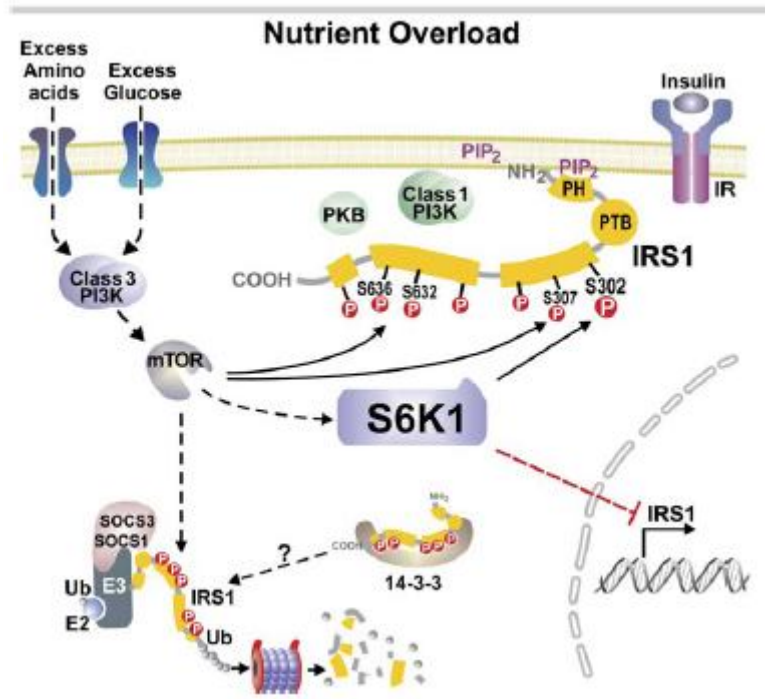
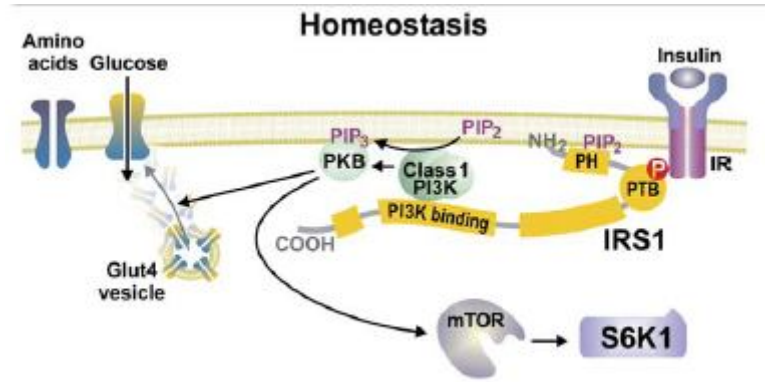
En teixit adipós humà



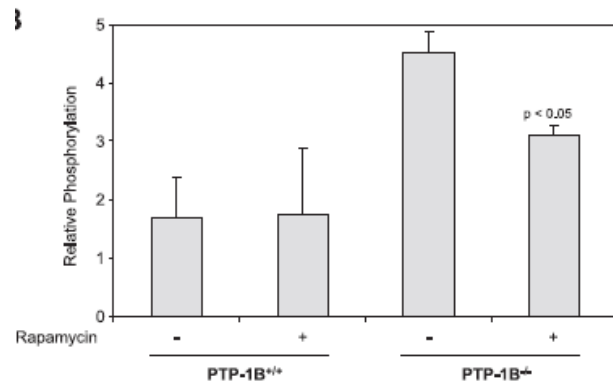
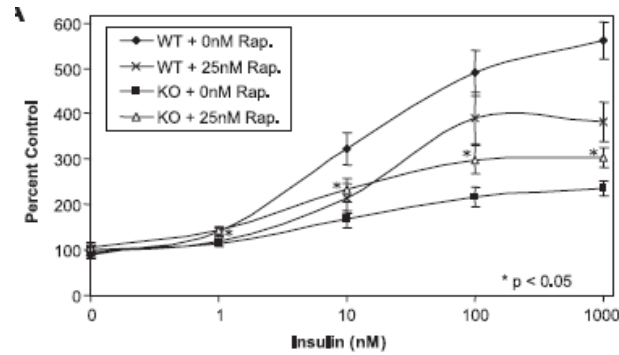
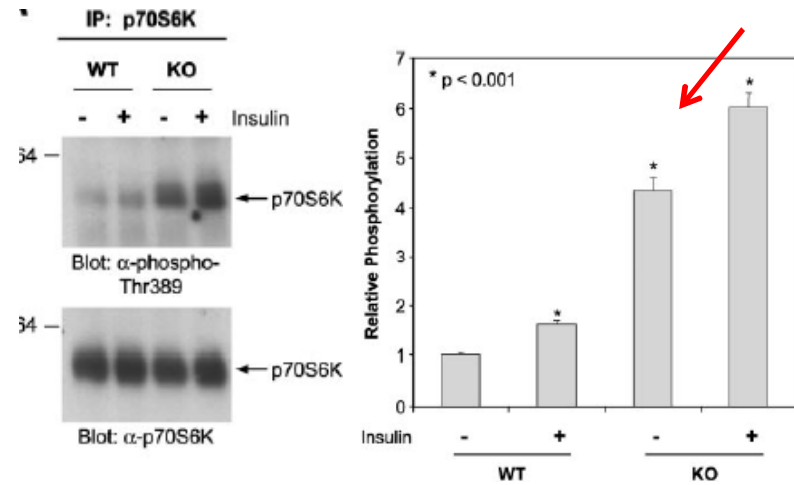
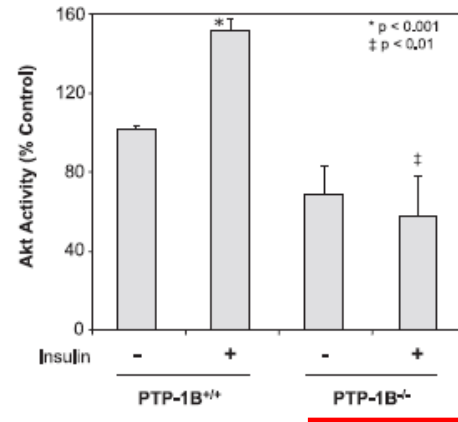
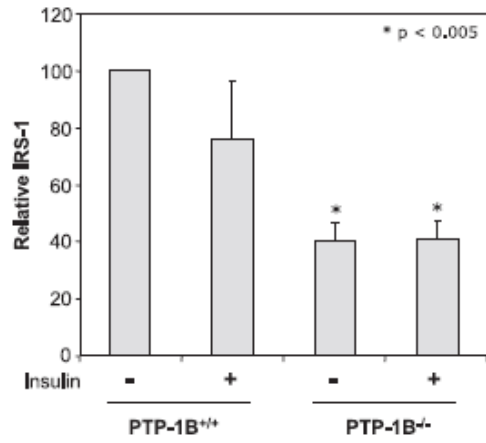
En explants de teixit adipós



mTOR



En ratolins



La pèrdua de Protein-tyrosine phosphatase 1B (PTP-1B)



Increment en l'activitat basal de S6K1



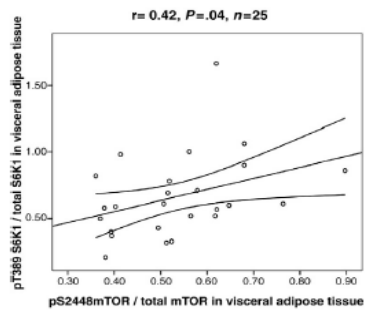
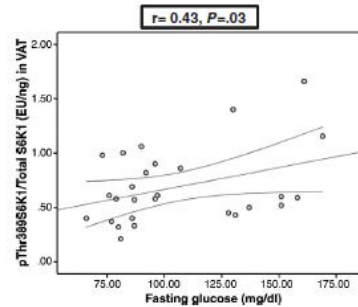
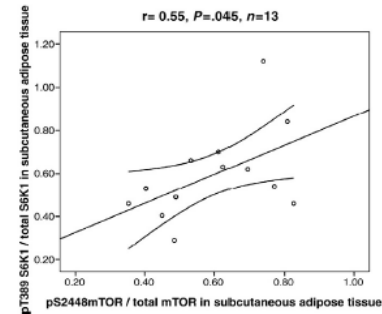
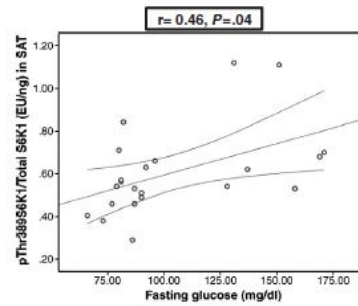
Bloqueig i degradació de IRS1



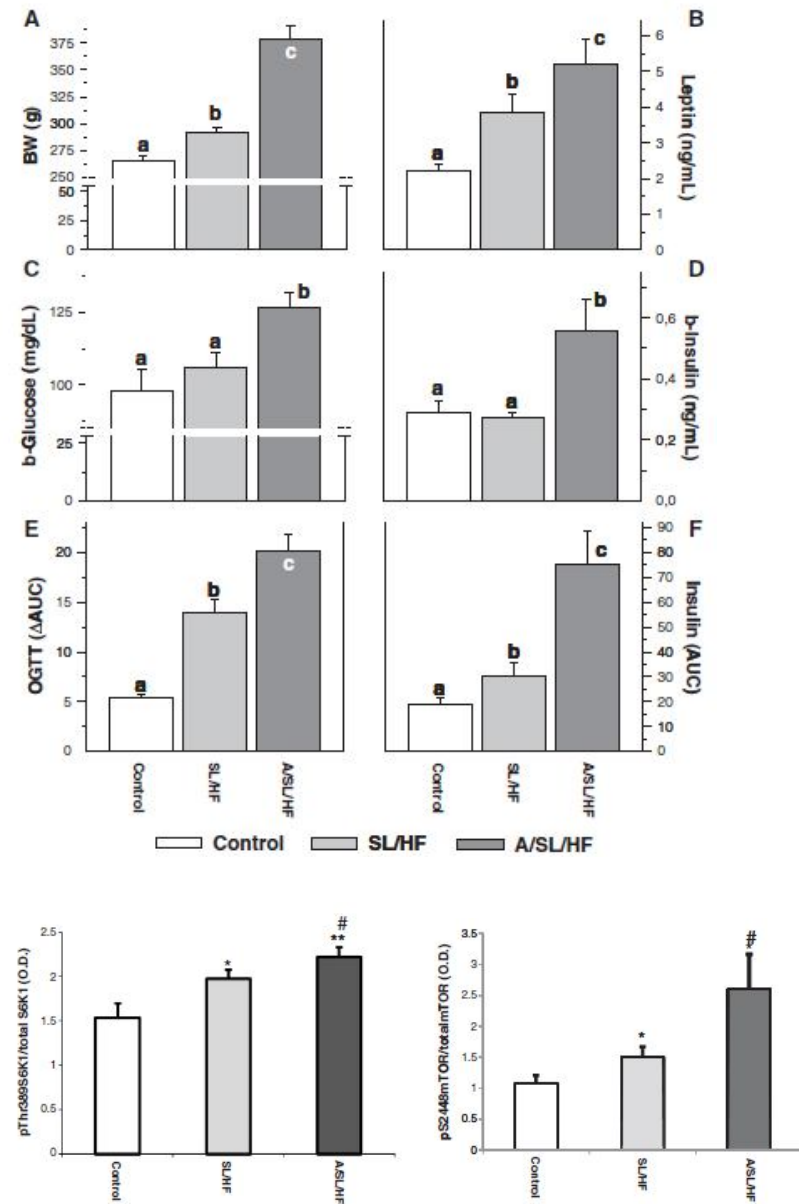
Resistència a la insulina

En humans

	NGT	Type 2 diabetes	P
Number of participants	31	18	-
Age (years)	43±5.9	44.7±2.9	.45
BMI (kg/m ²)	39.7±10.3	43.2±4.4	.38
Fasting glucose (mg/dl)	82.6±7.8	162.4±31.6	<.001
HbA1c (%)	4.8±0.37	6.3±1.5	.01
p ^{Thr389} S6K1 (EU/ml)	19.9±7.6	29.3±9.2	.004
p ^{Thr389} S6K1/Total S6K1 (EU/ng)	0.55±0.14	0.78±0.26	.02
Total S6K1 (ng/ml)	36.1±18.5	37.2±9.4	.8

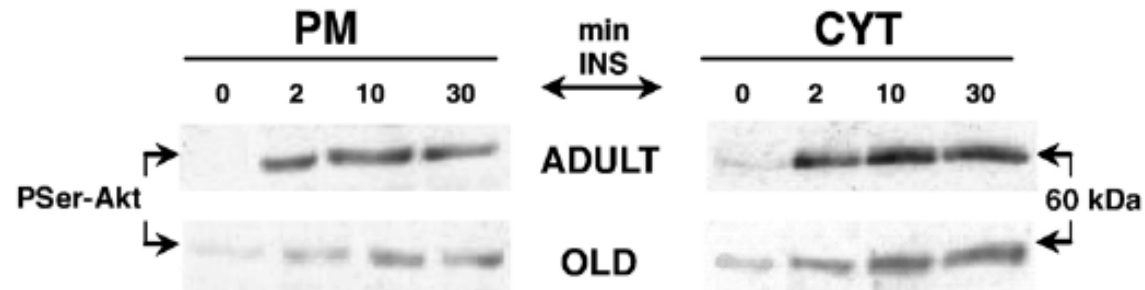
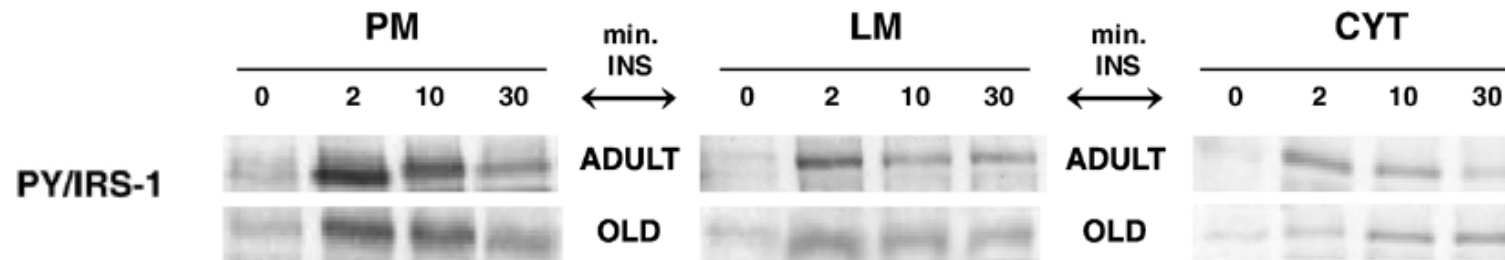
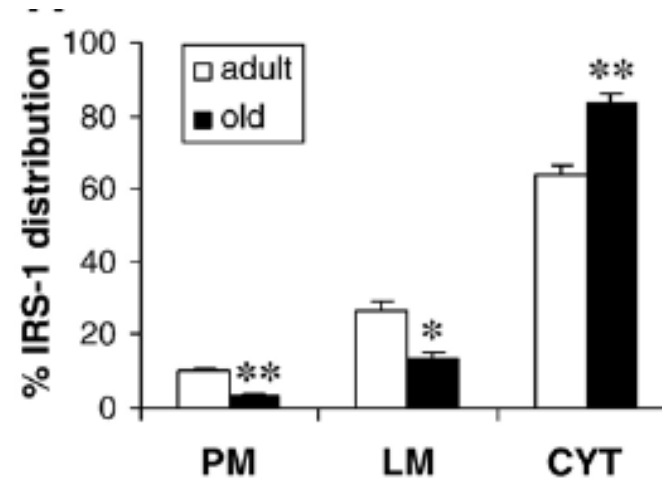


En rates sota l'efecte de HFD i ovariectomia



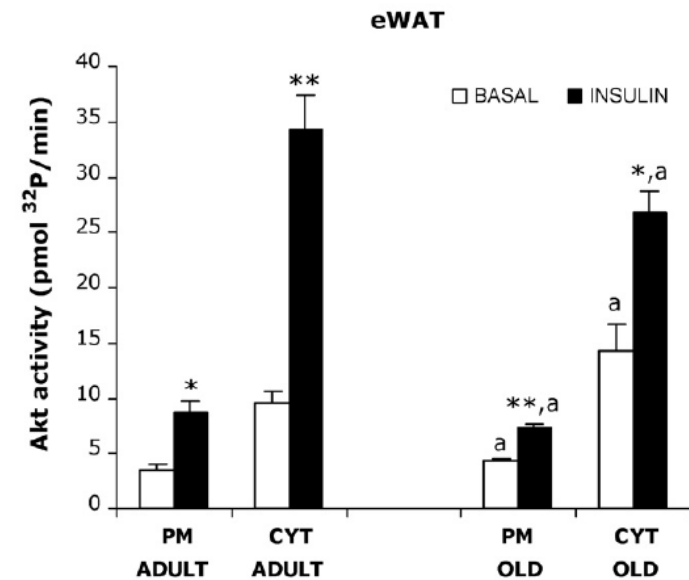
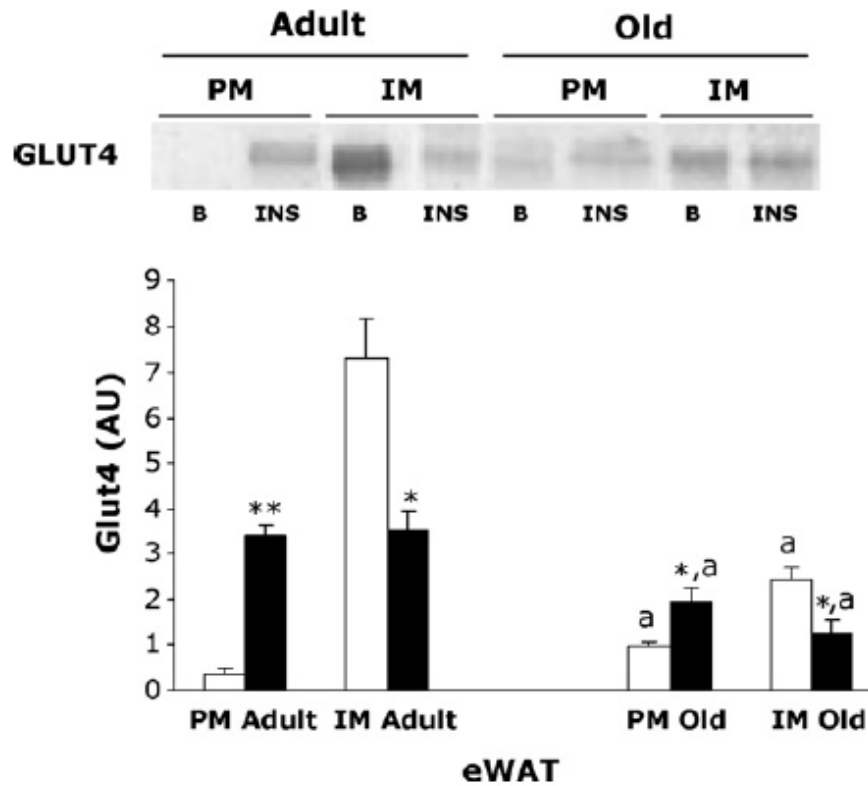
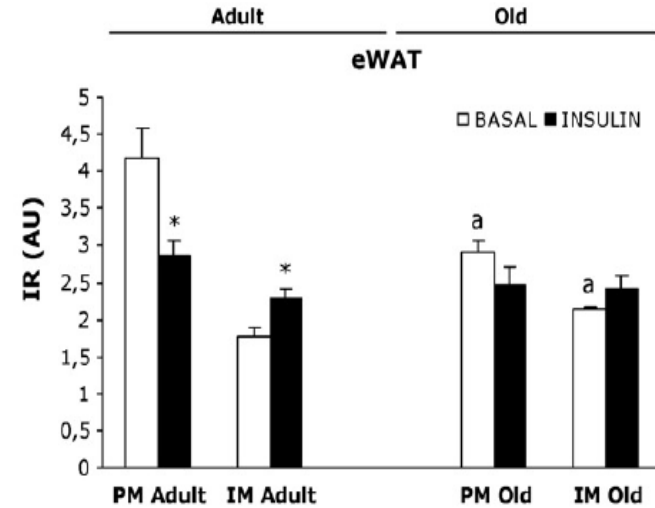
Efecte de la senescència en la via de senyalització de la insulina

Adipòcits



Biological characteristics of the animals.

	Adult (3 months)	Old (24 months)
Body weight (g)	363 ± 7	672 ± 17*
Fasting plasma glucose (mg/dl)	100 ± 8	94 ± 7
Fasting plasma insulin (μU/ml)	33 ± 5	34 ± 5
Fasting serum FFA (mM)	0.46 ± 0.02	0.44 ± 0.03
Insulin sensitivity index	91 ± 13	18.6 ± 3*



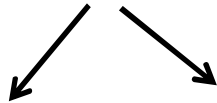
Escurçament de telòmers

Diversos estudis transversals demostren que en associació als trastorns metabòlics associats a la obesitat i a la resistència a la insulina



Major reducció en la longitud dels telòmers en la fracció leucocitària.

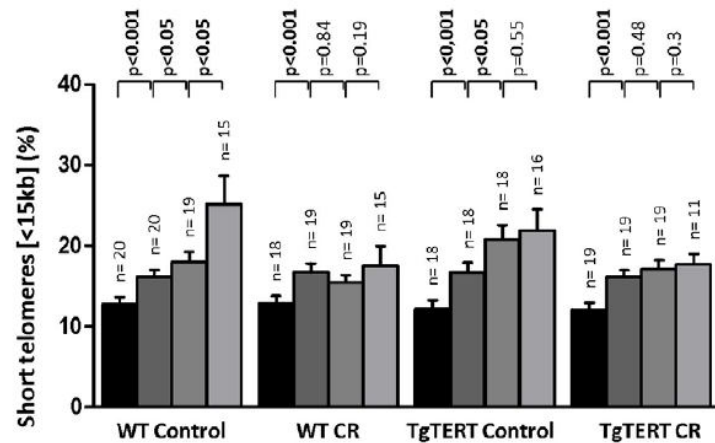
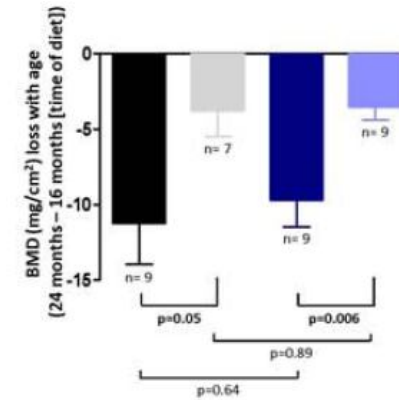
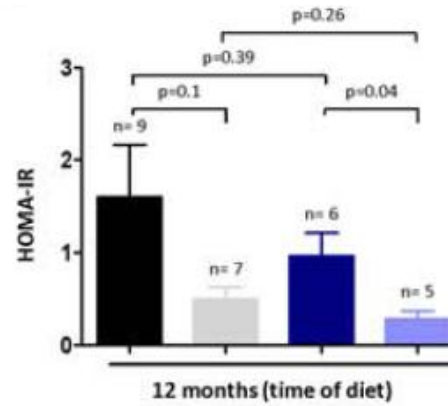
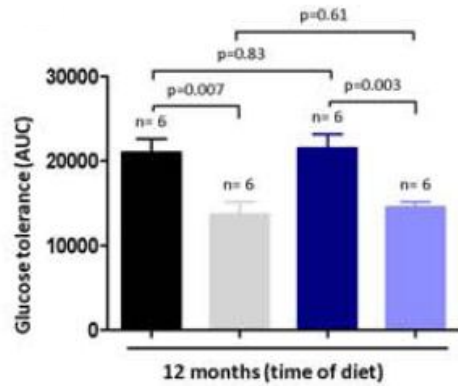
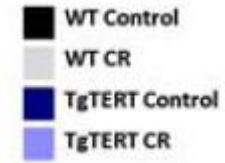
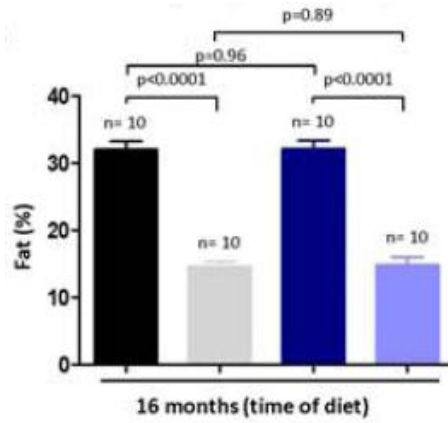
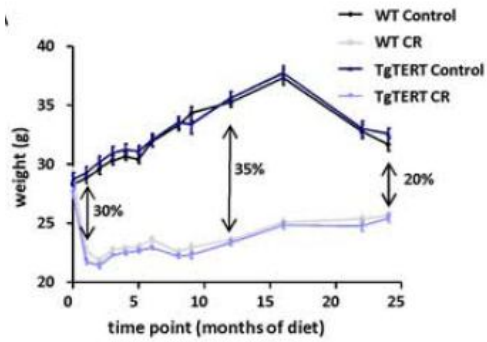
Marcador de la major senescència associada a aquestes patologies



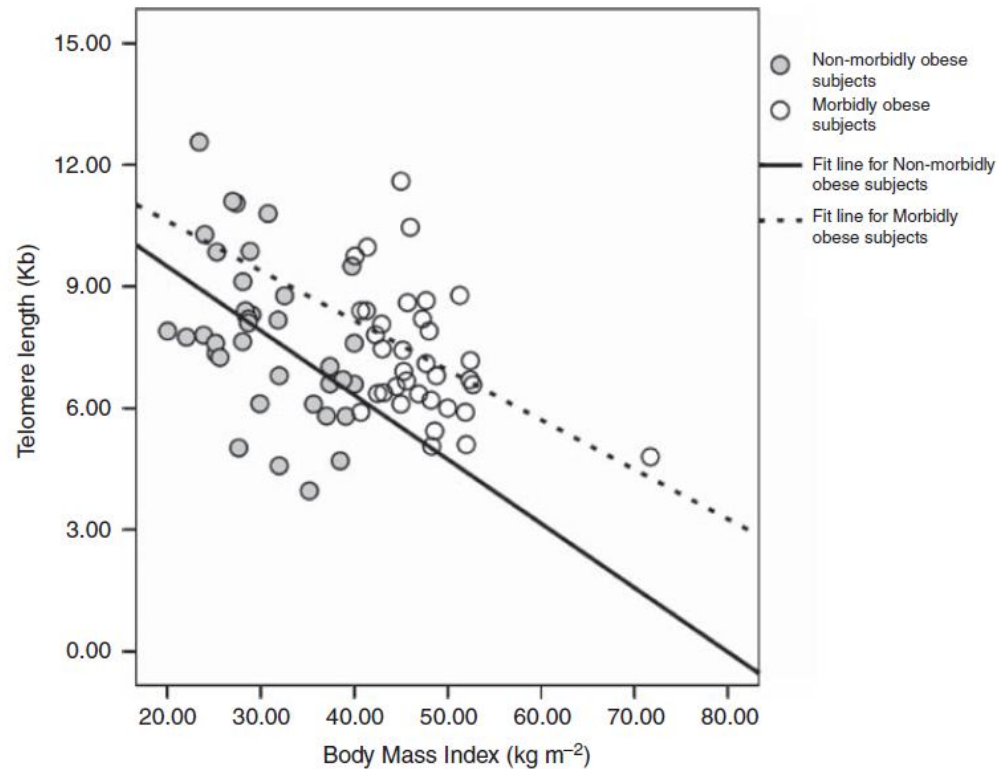
++ Inflamació

++ estrés oxidatiu

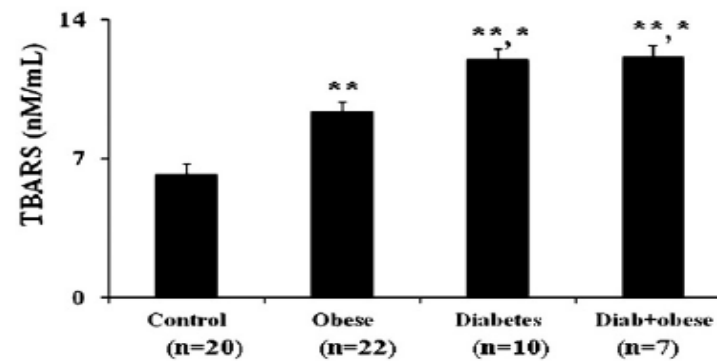
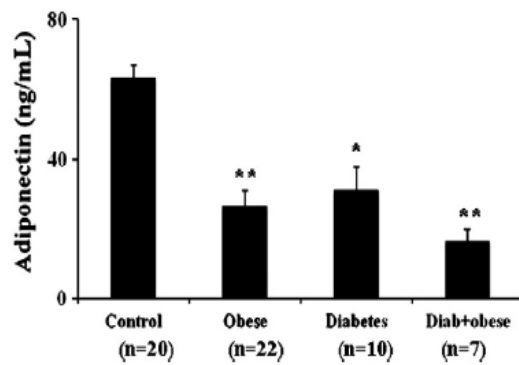
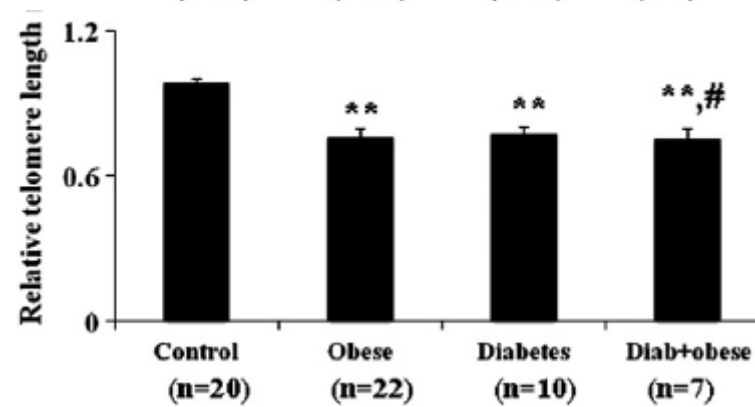
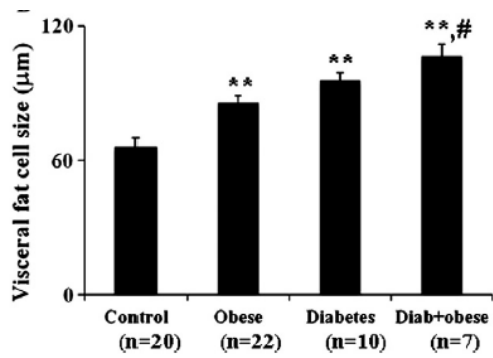
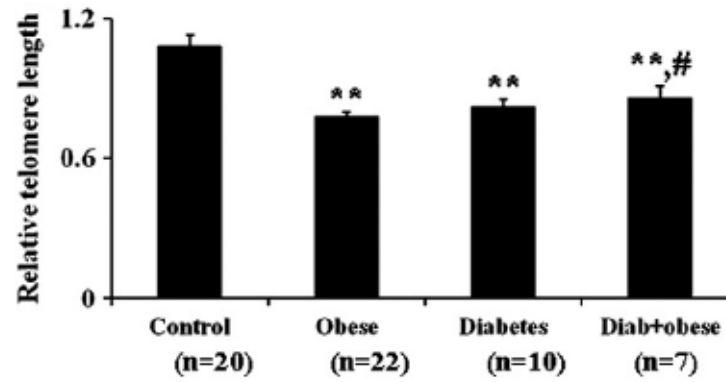
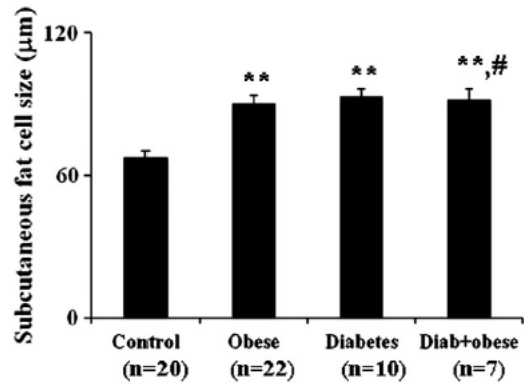
Efecte de la restricció calòrica

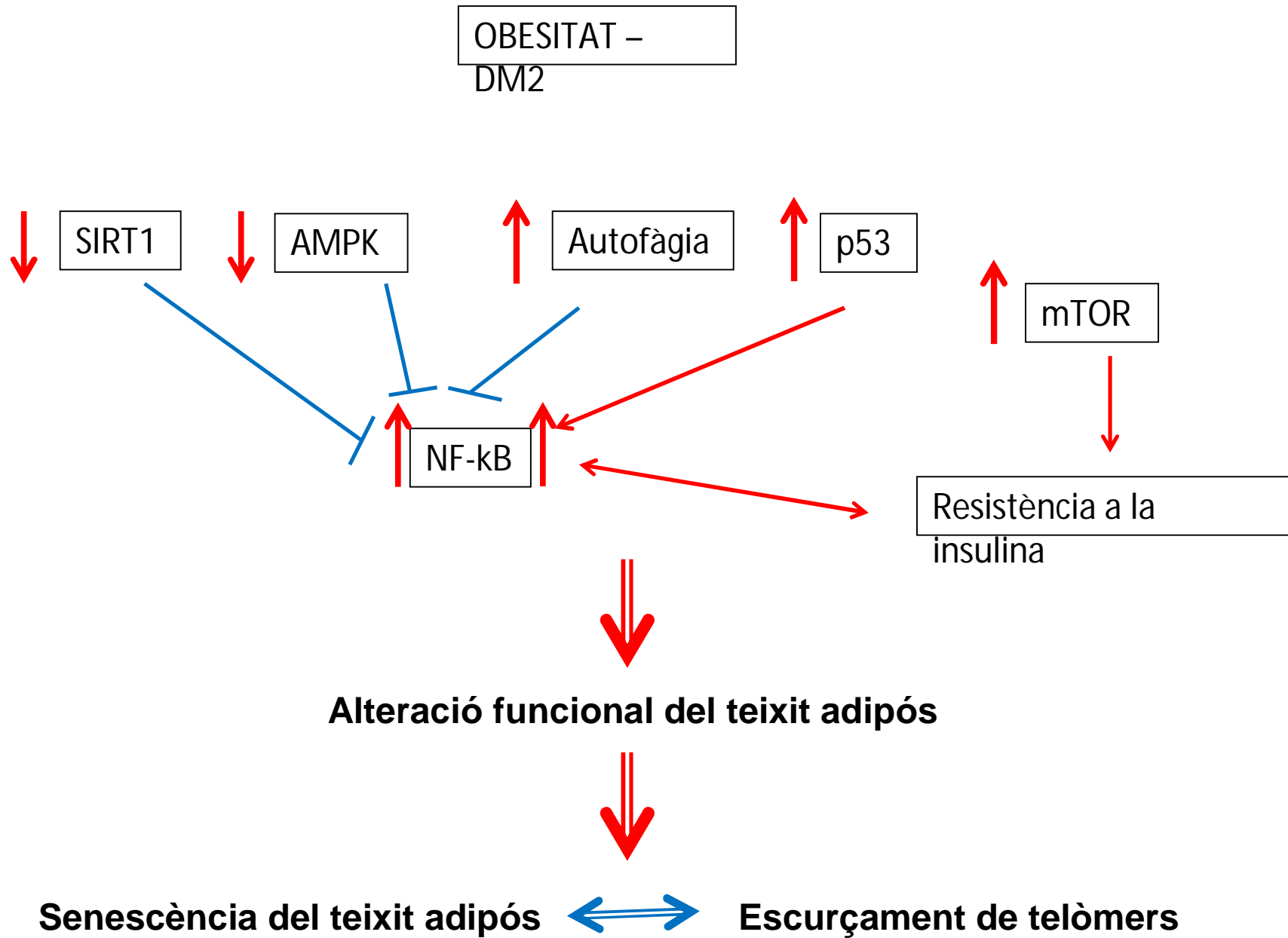


Teixit adipós subcutani



	R	P
Number of participants ($n = 72$)		
Age (years)	0.06	0.6
BMI (kg m^{-2})	-0.38	0.001^a
BMI _{maximum} (kg m^{-2})	-0.42	< 0.001^a
Systolic blood pressure (mm Hg)	-0.32	0.01^a
Diastolic blood pressure (mm Hg)	0.1	0.4
Fasting glucose (mg per 100 ml)	-0.12	0.3
Fasting triglycerides (mg per 100 ml)	-0.28	0.03^a







Moltes gràcies per l'atenció !!