



PRINCIPE FELIPE  
CENTRO DE INVESTIGACION

## PhD Thesis Defense

### Papel de IRS2 en la reparación del daño hepático y cáncer

Fátima Manzano Núñez  
Director: Luke Adam Noon  
Tutor: José Enrique O'Connor Blasco  
20/01/2020 12:00h  
Salón de Actos CIPF

La resistencia a insulina es una característica típica de la diabetes tipo 2 y la obesidad, patologías vinculadas a un alto riesgo del desarrollo de enfermedades crónicas hepáticas y hepatocarcinoma. Sin embargo, se desconoce el papel que la resistencia a insulina pueda ejercer durante el daño hepático crónico y durante la hepatocarcinogénesis, por lo que se ha abordado esta cuestión a través del estudio del substrato receptor de insulina 2 (IRS2), principal promotor de la señalización de insulina en el hígado.

La experimentación llevada a cabo durante este proyecto muestra que la delección del gen *Irs2* en el modelo murino *Irs2*<sup>-/-</sup> impide la inducción de *Fgf7* en células estromales durante el daño crónico hepático y reduce la expresión de su receptor epitelial *Fgfr2-IIIb* en células progenitoras, dando lugar a fallos en la comunicación estromal-epitelial en el nicho progenitor. Además, retrasa la expansión de células de origen progenitor, da lugar a una mayor pérdida hepatocítica y frena la generación de hepatocitos 2c (carga genética diploide), reduciendo así la reepitelización hepática. Por otra parte, durante la hepatocarcinogénesis, la pérdida de expresión de IRS2 está asociada con un fenotipo más mesenquimal, migratorio y metastásico, mientras que su sobreexpresión reduce la migración tumoral e induce procesos de transición mesenquimal epitelial (MET) así como la expresión de *FGFR2-IIIb*.

En conclusión, los resultados alcanzados en esta tesis indican que la señalización sistémica de insulina/IGF-1 actúa a nivel local a través de IRS2 en el nicho progenitor durante la reparación del daño crónico hepático. La expresión de la proteína IRS2 regula de forma positiva la comunicación entre células estromales y epiteliales además de promover procesos MET, favoreciendo la reparación epitelial y reduciendo la migración tumoral intrahepática.

CON LA FINANCIACIÓN DE:



GENERALITAT  
VALENCIANA  
Conselleria de Sanitat  
Universal i Salut Pública



Fondo Europeo de  
Desarrollo Regional  
UNIÓN EUROPEA  
Una manera de hacer Europa