



REVISIÓN (Versión española)

Papel de la Nogina en obesidad: potencial biomarcador?

Noggin's role in obesity: Biomarker potential?

Maria Luz Gunturiz Albarracín. BSc, PhD

*Project Bank Team, Public Health Research Division, National Institute of Health. Avenue Street 26 No 51-20
CAN, Bogotá, D.C., Colombia*

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: mgunturiz@ins.gov.co (Maria Luz Gunturiz Albarracín).

Recibido el 11 de junio de 2020; aceptado el 2 de noviembre de 2020.

Cómo citar este artículo:

Gunturiz Albarracín ML. Papel de la Nogina en obesidad: potencial biomarcador?. JONNPR. 2021;6(1):189-200. DOI: 10.19230/jonnpr.3821

How to cite this paper:

Gunturiz Albarracín ML. Noggin's role in obesity: Biomarker potential?. JONNPR. 2021;6(1):189-200. DOI: 10.19230/jonnpr.3821



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Resumen

La obesidad es una enfermedad multifactorial resultado de la interacción entre factores genéticos, conductuales y ambientales que pueden influir en la respuesta individual a los hábitos alimenticios y de ejercicio físico. Su prevalencia ha aumentado dramáticamente durante la última década convirtiéndose en un problema de salud pública porque se asocia a patologías como diabetes tipo II, daño cardiovascular, hiperlipidemias y cáncer, que afectan a ambos sexos, todas las edades y todos los grupos étnicos. Actualmente, es la enfermedad metabólica más prevalente en los países desarrollados.

Hay muchos *loci* y varios genes que se han asociado con la predisposición a la obesidad, a la delgadez, y al desarrollo de la obesidad y se clasifican según su expresión en diferentes etapas de esta condición, como inicio temprano, predisposición a la obesidad, inicio tardío, obesidad severa (mórbida).

En este artículo se revisa el papel potencial del gen Nogina en la adipogénesis y los posibles mecanismos o vías de señalización en los que este gen interviene para conducir a la obesidad.



Palabras clave

Nogina; obesidad; sobrepeso; adipogénesis

Abstract

Obesity is a multifactorial disease resulting from the interaction between genetic, behavioral and environmental factors that can influence the individual response to eating and exercise habits. Its prevalence has increased drastically in the last decade, becoming a public health problem because is associated with diseases such as type II diabetes, cardiovascular damage, hyperlipidemias and cancer, which affect both sexes, all ages and all ethnic groups. Currently, it is the most prevalent metabolic disease in developed countries.

There are many *loci* and several genes that have been associated with the predisposition for obesity and thinness, obesity development and classified according to their expression in different stages of this condition, such as in early onset, predisposition to obesity, late onset, severe obesity (morbid).

In this article I review the potential role of the Noggin gene in adipogenesis and the possible mechanisms or signaling pathways in which this gene intervenes to lead to obesity.

Keywords

Noggin; obesity; overweight; adipogenesis

Abreviaturas

Las siguientes abreviaturas son empleadas en este manuscrito

IMC	Índice de masa corporal
NOG	Gen Nogina
BMP	Proteína morfogénica ósea
SIM1	Simfalangismo
PI3K	Fosfatidilinositol 3 quinasa
mTOR	Diana de rapamicina en células de mamífero
cAMP	Adenosina monofosfato-3',5' cíclico
AKT	Serina-treonina proteína quinasa
PPAR-γ	Receptor gama activado por proliferadores del peroxisoma
IGF-1	Factor de crecimiento similar a la insulina-1
CMM	Células madre mesenquimales
TGF-b	Factor de crecimiento transformante-b
C/EBPs	Del inglés Enhancer binding proteins
Pax-1	Del inglés Paired box gene-1



Introducción

La prevalencia del sobrepeso y la obesidad ha aumentado drásticamente durante la última década alcanzando dimensiones epidémicas. Para 2030, se espera que 2.16 billones de personas tengan sobrepeso y se predice que 1.12 billones de adultos sean clínicamente obesos. Con las tendencias actuales, para este mismo año, se proyecta que el 86.3% de los adultos estadounidenses tendrán sobrepeso ($25 < \text{índice de masa corporal (IMC)} \leq 30$) u obesidad ($\text{IMC} > 30$) y que en general el 51.1% será obeso⁽¹⁻⁷⁾.

A comienzos de la década de los 2000, la Organización Mundial de la Salud (OMS) enfatizó, mediante el término “globesity”, el carácter pandémico de la obesidad que afecta a la mayoría de los países y en todos los niveles socioeconómicos, por lo cual, es considerada como un importante problema de salud pública ya que, las enfermedades crónicas con las que se asocia, implican un aumento considerable en la utilización de recursos sanitarios y una significativa carga económica para los sistemas de salud⁽⁵⁾.

La obesidad es una enfermedad compleja y multifactorial resultado de la interacción entre factores genéticos y no genéticos (conductuales y ambientales)^(1,8,9), que se caracteriza por un aumento en el peso corporal como consecuencia de la acumulación excesiva de grasa corpórea^(1,9-12). Por lo general, se define en adultos como un IMC superior a 30 kg/m². Esta patología se ha convertido en una de las principales preocupaciones de salud pública ya que se presenta en ambos sexos, todas las edades y todos los grupos étnicos^(1,2).

En la obesidad hay un aumento de la grasa corporal como resultado de un desequilibrio energético crónico relacionado casi siempre con factores ambientales modificables como la actividad física y la dieta, junto con factores hormonales endógenos, en individuos genéticamente predispuestos. El factor genético justifica un pequeño porcentaje de obesidad: el 1.8% de los adultos obesos y hasta el 6% de los niños con obesidad severa son obesos monogénicos dominantes causados por mutaciones en diferentes genes⁽¹³⁾.

La obesidad aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares, diabetes y dislipidemia, aunque también se ha asociado con enfermedades gastrointestinales como el reflujo gastroesofágico, la coledocistitis, los cánceres de colon, esófago y de páncreas, entre otros⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Entre los genes involucrados en la etiología de la obesidad se encuentran genes metabólicos, aquellos que codifican péptidos que controlan las señales de hambre y saciedad, genes reguladores del gasto energético y genes que regulan el crecimiento y la diferenciación de los adipocitos⁽¹⁾.



Con respecto a la etiología del tipo genético, se ha propuesto que puede ser de origen monogénico, sindrómico, así como poligénico o multifactorial, en el que los factores hereditarios participan entre 40 y 70% en el desarrollo de la enfermedad. En humanos se han descrito aproximadamente 200 casos de obesos relacionados con mutaciones simples en 11 genes. En síndromes con patrones de herencia mendeliana donde la obesidad es constante, se han encontrado alrededor de 50 *loci* involucrados en aproximadamente 210 casos. También se han identificado 430 sitios cromosómicos con genes y regiones vinculadas a rasgos de obesidad y en ratones se han determinado 244 mutaciones genéticas que afectan el peso y la adiposidad, muchos de los cuales están presentes en la especie humana y relacionados con procesos metabólicos como la generación y consumo de energía (regulación homeostática)⁽¹⁶⁻¹⁹⁾.

Se ha propuesto que uno de los genes implicado en la adipogénesis y la obesidad es el gen Nogina.

Gen Nogina (NOG)

El gen Nogina (NOG, del idioma inglés noggin: cabeza) fue descubierto por Richard M. Harland y William C. Smith en la Universidad de California y se aisló por primera vez de *Xenopus*. Su identificación se basó en la capacidad del cuerpo para restaurar el eje dorsal-ventral normal del cuerpo en embriones que habían sido tratados artificialmente con UV⁽²⁰⁾.

Nogina es una proteína secretada glicosilada conocida por sus efectos inhibitorios sobre la señalización de la proteína morfogenética ósea (BMP) al secuestrar el ligando BMP. El gen NOG esta mapeado en el cromosoma 17q22⁽²¹⁾ y consiste de un solo exón de 696 pb, que codifica para una proteína de 232 aminoácidos que se secreta como un homodímero. La Nogina se une e inactiva a las BMP⁽²²⁾, (proteínas de señalización específicas de la superfamilia del factor de crecimiento transformante b (TGF-b)) y se asocia con el desarrollo de huesos, tejidos musculares y sistema nervioso⁽²³⁻²⁵⁾.

A nivel de secuencia de aminoácidos se ha observado una alta homología entre el NOG humano, rata, ratón y *Xenopus*⁽²⁴⁻²⁵⁾. Sus funciones están asociadas con el desarrollo de la cabeza embrionaria, de modo que cuando se expresa en altas concentraciones produce una cabeza de grandes proporciones en el embrión.

El NOG modula la bioactividad de la "morfogénesis", a través de señales que funcionan como factores de crecimiento y diferenciación celular involucrados en el establecimiento de



patrones específicos en la arquitectura de órganos y tejidos. Por otro lado, sus señales promueven el desarrollo de patrones de orientación axial en los somitas del embrión⁽²⁴⁻²⁵⁾.

El NOG se produce en la notocorda del embrión, donde regula las acciones de las BMPs durante el desarrollo animal. Específicamente, la ausencia de BMP4 bajo la acción del NOG origina patrones alineados de orientación del tubo neural y los somitas de la placa neural del embrión en desarrollo, por lo cual, se ha descrito que la nogina es necesaria para el desarrollo adecuado del sistema nervioso central y esquelético, así como para el desarrollo del prosencéfalo⁽²⁴⁻²⁶⁾.

Debido a la estrecha asociación de las proteínas BMP y su regulación por NOG, se ha sugerido que además de su contribución en el desarrollo del hueso y en la fusión del tubo neural, en ratones, NOG está involucrado, en el desarrollo del aprendizaje y la cognición especialmente a nivel del hipocampo⁽²⁷⁾.

En ratones en desarrollo embrionario donde el NOG y otra proteína llamada cordina están ausentes, el animal prácticamente carece de cabeza, sin embargo, en ratones con NOG mutado únicamente, se observan pequeños defectos en el desarrollo de la cabeza del animal, sugiriendo una contribución sinérgica de estas dos proteínas⁽²⁸⁾.

Dentro de las enfermedades asociadas con mutaciones en NOG, se encuentran el síndrome de sinflangismo proximal (SIM1), definido por la fusión anormal de las articulaciones interfalángicas proximales de las manos y los pies, aunque en embriones el crecimiento puede estar caracterizado por extremidades cortas, ausencia de componentes óseos o aún con la ausencia total de algunas articulaciones. Por lo general, se observan varias características adicionales secundarias a las mutaciones de NOG, pero de manera inconsistente, incluidas facies características con nariz hemcilíndrica, pérdida auditiva conductiva congénita debido a la fijación del estribo e hipermetropía.

Debido a que la presentación clínica es tan variable, se han descrito cinco síndromes autosómicos dominantes diferentes, asociados a mutaciones de NOG. Estos incluyen el sinflangismo proximal descrito anteriormente; síndrome de sinostosis múltiple 1; anquilosis del estribo con pulgares y dedos anchos; síndrome de coalición tarsal-carpiano; y braquidactilia tipo B2^(23,24).

A nivel de desarrollo embrionario, la proteína Nogina participa en la división específica de la capa germinal de células especializadas, mientras que, la formación de la notocorda, los folículos pilosos, los tejidos neurales y las estructuras oculares surgen de la capa germinal del ectodermo. La actividad de NOG en el mesodermo prepara el camino para la formación de



cartílago, crecimiento óseo y muscular y en el endodermo está involucrado en el desarrollo pulmonar^(20,26).

En las primeras etapas del desarrollo craneofacial, la presencia de NOG influye en la formación y el crecimiento del paladar, la mandíbula y el cráneo, un proceso que ocurre a través de su interacción con las células de la cresta neural. Los estudios en ratones que carecen de NOG muestran que estos animales tienen una mandíbula hendida, crecimiento del paladar y pérdida de audición conductiva debido al crecimiento incontrolado del conducto coclear⁽²⁰⁾.

Dado que la Nogina es una proteína secretada, se ha propuesto que tiene una función paracrina (aunque aún se desconoce el mecanismo) que promueve la obesidad. Es posible que esta actúe a través de receptores BMP que conducen a la diferenciación de adipocitos, mientras que la señalización a través del receptor BMP-Ib conduce a la diferenciación de osteoblastos^(29,30).

NOG y obesidad

Los niveles significativamente elevados de NOG en individuos obesos indican que este puede ser un biomarcador potencial para la obesidad. Sawant *et al.*, describieron que NOG puede actuar como un regulador que equilibra la formación ósea y la adipogénesis⁽³⁰⁻³²⁾. Las personas obesas presentan un aumento de la grasa ósea junto con una reducción de la masa ósea trabecular y en mujeres mayores y con osteoporosis también se encuentran niveles elevados de grasa ósea y mayor susceptibilidad a fracturas. Los autores sugieren que el aumento de los niveles de NOG podría aumentar la grasa ósea y reducir la densidad ósea, por lo que NOG podría actuar como un interruptor molecular que controla el destino de la diferenciación de células madre mesenquimales (CMM)^(30,33,34).

Estos autores también determinaron que la adipogénesis de CMM mediada por NOG es independiente de las vías de adipogénesis, donde se produce la activación de PI3K, mTOR/AKT y cAMP. Está bien descrito que las señales de estos activadores inducen la expresión de C/EBP δ , C/EBP α y PPAR- γ , que son factores de transcripción que regulan la adipogénesis. En este contexto, NOG puede inducir la expresión de estos tres factores de transcripción durante la diferenciación adipocítica de CMM. Por otro lado, PPAR γ y C/EBP α se regulan entre sí para mantener la expresión génica, por lo que los dos factores de transcripción, solos o en cooperación entre sí, inducen la transcripción de muchos genes que



codifican proteínas involucradas en la formación y mantenimiento de fenotipo de adipocitos (30,35).

Aunque se desconocen los mecanismos, se ha descrito que la sobreexpresión de NOG induce la adipogénesis. En este sentido, el factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1), un importante factor de diferenciación para los osteoblastos, suprime la expresión de NOG (30,36), además, es importante para el mantenimiento de la homeostasis ósea y durante la obesidad. IGF -1 disminuye la expresión de NOG, por lo tanto, la interacción entre IGF-1 y NOG podría ser una de las vías implicadas en el proceso de adipogénesis mediada por NOG (30,34).

La incidencia de la obesidad ha aumentado a niveles pandémicos y se requieren más estudios para comprender los mecanismos de regulación de la adipogénesis y las vías de señalización involucradas para abordar nuevas estrategias de tratamiento. Aunque las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) influyen en la adipogénesis, el efecto de los antagonistas de BMP como NOG aún se desconoce⁽²⁶⁾.

Por otro lado, la diferenciación de adipocitos (y el proceso de adipogénesis) se caracteriza por cambios en la expresión de varios genes que conducen al establecimiento del fenotipo de adipocitos y la aparición de marcadores de ARNm/ proteínas tempranas, intermedias y tardías y la acumulación de triglicéridos, entre otros^(37,38).

En este contexto, se ha descrito que Pax-1 (que codifica para una proteína de unión al ADN con propiedades de activación transcripcional y desempeña un papel durante el diseño embrionario)^(30,39,40) puede participar en la adipogénesis. Mutación en el gen Pax -1 en ratones produce una disminución sustancial en el índice de adiposidad^(30,41) y el análisis del promotor de los genes PPAR- γ , C/EBP- α y C/EBP- δ también sugiere un papel adicional de Pax-1 en la adipogénesis.

Por otro lado, los ratones con haploinsuficiencia para NOG exhiben niveles reducidos de Pax-1. Las regiones promotoras de genes que codifican los factores de transcripción mencionados anteriormente muestran sitios de unión de Pax-1, lo que indica un posible papel de Pax-1 en la adipogénesis mediada por NOG, sin embargo, se necesitan más estudios para dilucidar el mecanismo molecular de la regulación positiva de Pax- 1 inducido por NOG en este proceso, ya que a nivel de desarrollo embrionario ya se sabe que este gen induce la expresión de Pax-1 durante el desarrollo de la esclera en la etapa temprana de somita^(30,42) y que la mutación de NOG suprime completamente la expresión de Pax-1 y da como resultado una menor supervivencia de la esclera^(30,43).



Conclusiones

La obesidad es una enfermedad compleja, en la cual la expresión de muchos genes o proteínas, podría ser decisiva en la identificación de vías y procesos alterados e involucrados dentro de su contexto biológico, por lo tanto, el estudio preciso de genes específicos, proteínas codificadas, vías metabólicas o bioquímicas, los efectos afectados y su impacto exacto en las funciones que conducen a la obesidad, es el desafío para futuros estudios y para la identificación de biomarcadores potenciales como Nogina, que podrían estar implicados en los mecanismos moleculares que inducen la adipogénesis y la obesidad.

Fuente de Financiación

Financiación aportada por National Institute of Health of Colombia.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés

Referencias

1. Gunturiz ML, Forero AY, Chaparro PE. Genes Implicated in Obesity and Overweight: Potential Biomarkers of Early Diagnosis. *Curr Res Clin Diab Obes*. 2018;CRCDO-101. DOI: 10.29011/CRCDO-101/100001.
2. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA*. 2002;288(14):1723-7.
3. Wang YF, Beydoun MA, Liang L, Caballero B, Kumanyika SK. Will all Americans become overweight or obese? Estimating the progression and cost of the US obesity epidemic. *Obesity*. 2008; 16(10):2323-30.
4. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obesity*. 2008; 32(9):1431-7.
5. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. Nota Descriptiva.2016. N° 311. [Fecha de consulta octubre 8 de 2019]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>



6. Organización Mundial de la Salud. WHO Child Growth Standards. [Fecha de consulta octubre 16 de 2019] Disponible en: http://www.who.int/childgrowth/standards/Technical_report.pdf?ua=1
7. World Health Organization. Global Nutrition Targets 2025: Stunting Policy Brief (WHO/NMH/NHD/14.3). Geneva: World Health Organization; 2014. [Fecha de consulta septiembre 28 de 2019] Disponible en: <http://www.thousanddays.org/wp-content/uploads/Stunting-Policy-Brief.pdf>
8. Böttcher Y, Körner A, Kovacs P, Kiess W. Obesity genes: implication in childhood obesity. *Paediatrics and Child Health*. 2012; 22(1): 31-6.
9. O'Rahilly S. Human genetics illuminates the paths to metabolic disease. *Nature*. 2009; 462: 307-14.
10. Ulloa-Martínez M, Burguete-García AI, Murugesan S, Hoyo-Vadillo C, Cruz-Lopez M, García-Mena J. Expression of candidate genes associated with obesity in peripheral white blood cells of Mexican children. *Arch Med Sci*. 2016;12(5):968-76.
11. Herrera BM, Lindgren CM. The genetics of obesity. *Curr Diab Rep*. 2010; 10: 498-505.
12. Zhu J, Su X, Li G, Chen J, Tang B, Yang Y. The incidence of acute myocardial infarction in relation to overweight and obesity: a meta-analysis. *Arch Med Sci* 2014; 10: 855-62.
13. Burgos AM, Csendes A, Braghetto I, Muñoz A, Villanueva M. Hallazgos histológicos gástricos en obesos mórbidos sometidos a gastrectomía vertical laparoscópica. *Rev Chil Cir*. 2014; 66(3): 224-30.
14. Barak N, Ehrenpreis ED, Harrison IR, Sitrin MD. Gastro-oesophageal reflux disease in obesity: pathophysiological and therapeutic considerations. *Obes Rev*. 2002;3:9-15.
15. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569-78.
16. Piña-Calva A, Álvarez-González I, Madrigal-Bujaidar E, Espinosa E. Revisión de los principales genes involucrados en el desarrollo de la obesidad. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. 2011; 42 (4): 26-38.
17. Rankinen TY, Zuberi A, Chagnon Y, Weisnagel J, Argyropoulos G, Walts B, et al. The Human Obesity Gene Map: The 2005 Update. *Obesity*. 2006; 14:529-644.
18. Hinney A, Vogel CI y Hebebrand J. From monogenic to polygenic obesity: recent advances. *Eur Child Adoles Psy*. 2010 ;19(3):297-310.
19. Das U. Obesity: genes, brain, gut, and environment. *Nutrition*. 2010; 26(5):459-73.



20. Prospect. Noggin gene. [Fecha de consulta septiembre 8 de 2019]. Available in: <https://www.prospecbio.com/noggin>
21. Valenzuela DM, Economides AN, Rojas E, Lamb TM, Nunez L, Jones P, et al. Identification of mammalian noggin and its expression in the adult nervous system. *J Neurosci.* 1995; 15:6077–84.
22. Brunet LJ, McMahon JA, McMahon AP, Harland RM. Noggin, cartilage morphogenesis, and joint formation in the mammalian skeleton. *Science.* 1998; 280: 1455–7.
23. Potti TA, Petty EM, Lesperance MM. A Comprehensive Review of Reported Heritable Noggin Associated Syndromes and Proposed Clinical Utility of One Broadly Inclusive Diagnostic Term: NOG-Related Symphalangism Spectrum Disorder (NOG-SSD). *Human Mutation.* 2011,32(8): 877–86. DOI 10.1002/humu.21515.
24. Marcelino J, Sciortino CM, Romero MF, Ulatowski LM, Ballock RT, Economides AN, et al. Human disease-causing NOG missense mutations: effects on noggin secretion, dimer formation, and bone morphogenetic protein binding. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2001, 98(20): 11353–8. DOI:10.1073/pnas.201367598.
25. Xu H, Huang W, Wang Y, Sun W, Tang J, Li D, et al. The function of BMP4 during neurogenesis in the adult hippocampus in Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews.* 2013; 12(1): 157–64. DOI:10.1016/j.arr.2012.05.002.
26. Blázquez-Medela AM, Jumabay M, Boström KI. Beyond the bone: Bone morphogenetic protein signaling in adipose tissue". *Obesity Reviews.* 2019; 20(5): 648–58. DOI:10.1111/obr.12822.
27. Bond AM, Bhalala OG, Kessler JA. The Dynamic Role of Bone Morphogenetic Proteins in Neural Stem Cell Fate and Maturation. *Dev Neurobiol.* 2012; 72(7): 1068–84. DOI: 10.1002/dneu.22022.
28. Anderson RM, Lawrence AR, Stottmann RW, Bachiller D, and Klingensmith J. Chordin and noggin promote organizing centers of forebrain development in the mouse. *Development.* 2002;129: 4975-87.
29. Chen D, Ji X, Harris MA, Feng JQ, Karsenty G, Celeste AJ, et al. Differential roles for bone morphogenetic protein (BMP) receptor type IB and IA in differentiation and specification of mesenchymal precursor cells to osteoblast and adipocyte lineages. *J. Cell Biol.* 1998; 142:295–305.



30. Sawant A, Chanda D, Isayeva T, Tsuladze G, Garvey WT, Ponnazhagan S. Noggin Is Novel Inducer of Mesenchymal Stem Cell Adipogenesis. *J Biol Chem.* 2012; 287(15): 12241–9. DOI: 10.1074/jbc.M111.293613.
31. Wu XB, Li Y, Schneider A, Yu W, Rajendren G, Iqbal J, et al. Impaired osteoblastic differentiation, reduced bone formation, and severe osteoporosis in noggin-overexpressing mice. *J. Clin. Invest.* 2003; 112:924–34.
32. Kajkenova O, Lecka-Czernik B, Gubrij I, Hauser SP, Takahashi K, Parfitt AM, et al. Increased adipogenesis and myelopoiesis in the bone marrow of SAMP6, a murine model of defective osteoblastogenesis and low turnover osteopenia. *J. Bone Miner Res.* 1997; 12:1772–9.
33. Holecki M, Wiecek A. Relationship between body fat mass and bone metabolism. *Polskie Archiwum Medycyny Wewntrzej.* 2010; 120:361–7.
34. Bredella MA, Torriani M, Ghomi RH, Thomas BJ, Brick DJ, Gerweck AV, et al. Obesity. 2011;19:49–53.
35. Ntambi JM, Young-Cheul K. Adipocyte differentiation and gene expression. *J Nutr.* 2000;130, 3122S–3126S.
36. Kim JS, Ellman MB, An HS, van Wijnen AJ, Borgia JA, Im HJ. Insulin-like growth factor 1 synergizes with bone morphogenetic protein 7-mediated anabolism in bovine intervertebral disc cells. *Arthritis Rheum.* 2000; 62: 3706–15.
37. Mosefi D, Regassa A, Woo-Kyun Kim WK. Molecular Regulation of Adipogenesis and Potential Anti-Adipogenic Bioactive Molecules. *Int J Mol Sci.* 2016; 17(1): 124. DOI: 10.3390/ijms17010124.
38. Gregoire FM, Smas CM, Sul HS. Understanding adipocyte differentiation. *Physiol. Rev.* 1998;78:783–809.
39. Walther C, Guenet JL, Simon D, Deutsch U, Jostes B, Goulding MD. Pax: a murine multigene family of paired box-containing genes. *Genomics.* 1991; 11, 424–34.
40. Chalepakis G, Fritsch R, Fickenscher H, Deutsch U, Goulding M, Gruss P. The molecular basis of the undulated/Pax-1 mutation. *Cell.* 1991; 66, 873–84.
41. Warden CH, Stone S, Chiu S, Diament AL, Corva P, Shattuck D, et al. Identification of a congenic mouse line with obesity and body length phenotypes. *Mamm. Genome.* 2004; 15:460–71.
42. DiPaola CP, Farmer JC, Manova K, Niswander LA. Molecular signaling in intervertebral disk development. *J. Orthop. Res.* 2005; 23:1112–9.



-
43. Fan CM, Porter JA, Chiang C, Chang DT, Beachy PA, Tessier-Lavigne M. Long range sclerotome induction by sonic hedgehog. Direct role of the amino-terminal cleavage product and modulation by the cyclic AMP signaling pathway. *Cell*. 1995;81:457–65.