

MECANISMOS DE CONTROL DE LA METAFILAMACIÓN INDUCIDA POR OBESIDAD Y LA RESISTENCIA A INSULINA MEDIADOS POR LXR.

Nicole Letelier Torres², Carme Caelles Franch¹, Annabel Valledor Fernández²

¹ Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universitat de Barcelona, España., ² Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universitat de Barcelona, España.

Introducción: La metaflamación (estado crónico de inflamación de bajo grado) es característica de la resistencia a la insulina inducida por obesidad e inicialmente desarrollada por células del tejido adiposo en respuesta al exceso de nutrientes y posteriormente perpetuada por la infiltración de células inmunes. Los adipocitos secretan TNF- α en respuesta al estrés, y la activación de mastocitos, linfocitos T y células NK genera una producción local de la citoquina IFN- γ , un importante inductor de la activación proinflamatoria de los macrófagos. La expresión de varios genes metabólicos e inflamatorios es controlada por LXR (*Liver X Receptor*), que luego de unirse a sus ligandos naturales o sintéticos actúa como factor de transcripción.

Objetivo: Estudiar la relevancia del eje LXR/CD38 en las acciones insulino sensibilizadoras de los agonistas de LXR y la metaflamación.

Diseño experimental: ratones C57BL/6 fueron alimentados por 10 semanas con dieta estándar (STD) o con dieta alta en grasa. Este último grupo fue posteriormente dividido en 2 subgrupos: uno recibió el vehículo (HFD) y el otro 20 mg/kg/diario de GW3965 (agonista sintético de LXR) de forma oral (HFD+LXR) los últimos 14 días del experimento.

Materiales y Métodos: Durante la semana 10 se practicaron los OGTT (*oral glucosetolerance test*) o IPITT (*intraperitoneal insulintolerance test*). La expresión génica fue evaluada por q-PCR. El contenido pancreático fue extraído mediante etanol ácido y analizado por ELISA. La concentración plasmática de insulina fue determinada por ELISA. La concentración plasmática de leptina, TNF- α , IFN- γ e IL-6 fue analizada mediante un ensayo *Luminex® Multiplex*. El análisis estadístico utilizado fue ANOVA con Tukey como *post-hoc* test.

Resultados: La administración de GW3965 mejora la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina en ratones alimentados con HFD, alcanzando los niveles del grupo STD, y también disminuye las concentraciones sistémicas de insulina (sin cambiar el contenido pancreático de insulina) y leptina. En muestras de epidídimo del grupo HFD+LXR observamos la inducción de los genes blanco de LXR: *Abca1*, *Srebp1c* y *Cd38*. En estas muestras, la activación de LXR disminuye los niveles de ARNm de *Tnf- α* , *Lep*(leptina) y *Hmox1* (heme-oxigenasa 1) y aumenta los niveles de la enzima 11 β -HSD1 respecto al grupo HFD. Finalmente, no observamos efectos de GW3965 sobre la expresión de IFN- γ o IL-17 en epidídimo, músculo, hígado o bazo de ratones alimentados con HFD.

Conclusiones: La administración de un agonista de LXR mejora significativamente la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa, como también disminuye la concentración de insulina y leptina en plasma. Además, disminuye los niveles de expresión génica de marcadores proinflamatorios. Estos efectos, en conjunto, contribuyen a la disminución de la resistencia a insulina y metaflamación inducidas por obesidad.

Financiamiento: Subvención 201605.31 de Fundació La Marató de TV3 a A.F. Valledor; Nicole Letelier es becaria CONICYT PFCHA/DOCTORADO BECAS CHILE/2016-72170639