**P 114
EFECTO DE MODULADORES DEL RECEPTOR MR SOBRE LA ACUMULACIÓN DE TRIGLICÉRIDOS Y LA EXPRESIÓN DE GENES BLANCO EN ADIPOCITOS IN VITRO**
Génesis Martínez Flores1, Cristóbal Fuentes Zúñiga2, Fidel Allende Sanzana3, Carlos Fardella Bello1, Andrea Vecchiola Cárdenas 2, Carlos F. Lagos Arévalo3
1Departamento de Endocrinología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, 2Instituto Milenio en Inmunología e Inmunoterapia, IMII, 3Facultad de Ciencia, Universidad San Sebastián

La obesidad y el sobrepeso son dos manifestaciones de una enfermedad multifactorial y compleja caracterizada por alteraciones en los componentes conductuales, endocrinos y metabólicos. Investigaciones recientes han demostrado los efectos de la señalización mineralocorticoide en el tejido adiposo. Por lo tanto, la modulación de MR representa una alternativa atractiva para el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas a la obesidad y el síndrome metabólico.

**Objetivos:** Evaluar el efecto de moduladores del receptor MR previamente identificados mediante bioinformática estructural, sobre la acumulación de triglicéridos y la expresión de genes blanco en adipocitos provenientes de la línea celular SW872.

**Diseño Experimental**: Ensayos in vitro para medir el impacto de la modulación de MR sobre la acumulación de triglicéridos y expresión de genes blanco de MR en una línea celular de adipocitos humanos.

**Materiales y Métodos:** Se cultivaron células de la línea celular de adipocitos humanos SW872 en medio DMEM/Ham F-12 suplementado con suero bovino fetal al 10% y antibióticos. Para la diferenciación adipogénica, las células fueron sembraron a una densidad de 35.000 células/cm2, se privaron de suero durante la noche y se cultivaron en el mismo medio (sin suero), suplementado con un cóctel adipogénico consistente en IBMX 0,5 mM, Insulina 1,7 μM y Dexametasona 0,25 μM (Sigma). La diferenciación de los adipocitos se evidencio mediante tinción OilRed. Los moduladores de MR se preincubaron 1 hora antes del cultivo celular en una concentración final de 2,5 nM y el control Espironolactona 2,5 nM (SP1) o 1 nM (SP2) en DMEM-F12 1%. Luego, se añadió concentración final de aldosterona 0,1 nM (A) y permaneció durante 16 horas, se eliminó el medio y se lisaron las células para la extracción de ARN con Trizol. La expresión de genes blancos del MR se determinó mediante qPCR en tiempo real.

**Resultados:** Diferentes moduladores de MR producen una disminución significativa (24-37%) en el contenido de TG en los adipocitos en comparación al control, Espironolactona (16%). El análisis preliminar de la expresión génica de los genes blanco de MR por RT-qPCR mostró que varios de los moduladores de MR ensayados presentan una regulación diferencial de genes dependiendo de la línea celular utilizada. Tres compuestos se identificaron como candidatos que muestran un perfil de expresión similar al producido por espironolactona. Se está llevando a cabo otro ensayo confirmatorio para determinar la selectividad frente a otros receptores nucleares.

**Conclusión:** Los antagonistas MR ejercen un marcado efecto en la disminución de TG en adipocitos maduros de la línea celular SW872 in vitro. Se identificaron 3 nuevos moduladores del MR de tipo no esteroidal que pueden ser considerados punto de partida para la generación de nuevas herramientas para estudiar la biología del MR en otros tejidos, o para la generación de nuevos fármacos.

**Financiamiento:** FONDECYT 1160695, CORFO 13CTI-21526-P1 & IMII P09/016-F.