

EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON TOCOFEROLES EN LA EXPRESIÓN HEPÁTICA DE ENZIMAS ASOCIADAS AL SISTEMA ENDOCANABINOIDE EN RATONES OBESOS CON HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

DANIEL GONZÁLEZ¹, NEVENKA JURETIC², GLADYS TAPIA³

¹Núcleo de Química y Bioquímica, Facultad de Estudios Interdisciplinarios, Universidad Mayor, Santiago, Chile, ²Programa de Biología Molecular y Celular, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.,

³Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Contenido:

Introducción: La obesidad se asocia a un conjunto de alteraciones metabólicas que conforman el síndrome metabólico, tales como la resistencia a la insulina (RI) y la esteatosis hepática (hígado graso no alcohólico/HGNA), lo que se relaciona a un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2. Recientemente, se ha involucrado al sistema endocannabinoide (SEC) en la aparición y progresión de HGNA. Este sistema está conformado por los agonistas endógenos derivados de ácidos grasos [endocannabinoides (eCBs)], los receptores para endocannabinoides tipo 1 y 2 (RCB1 y RCB2) y las enzimas responsables del metabolismo de eCBs. Dentro de los agonistas más estudiados se encuentran la anandamida y el 2-araquidonil-glicerol, moléculas que se forman a partir del ácido araquidónico por la acción de las enzimas ácido graso amida hidrolasa (FAAH) y monoacil-glicerol lipasa (MGL), respectivamente. En hígado de ratones aumenta la expresión de ambos receptores frente a una dieta alta en grasa (DAG), y se ha demostrado que RCB1 aumenta la síntesis *de novo* de ácidos grasos mediante la activación de SREBP-1c, mientras que RCB2 tendría un rol potencial en el desarrollo de HGNA y en la inflamación asociada a RI. Estudios previos de nuestro laboratorio señalan que los tocoferoles (TF) previenen las alteraciones inducidas por DAG al disminuir la expresión de SREBP-1c y sus genes blanco. **Objetivo:** Determinar cambios en la expresión de enzimas asociadas al sistema endocannabinoide en hígado de ratones alimentados con dieta control (DC) o DAG, con o sin suplementación alimentaria de TF. **Diseño experimental:** Ratones macho C57BL/6J, con peso inicial de 12-14 g; se dividieron en cuatro grupos experimentales según la dieta recibida: DC (Research Diet INC, D12450B, USA; 10% lípidos, 20% proteínas, 70% carbohidratos), DAG (Research Diet INC D12492, USA; 60% lípidos, 20% proteínas, 20% carbohidratos), DC+TF (Merck, USA; α -TF T3251 y γ -TF T1782; 0.01 mL/g peso corporal/día), y DAG+TF; dietas fueron administradas por 12 semanas. **Material y métodos:** Se evaluó: i) esteatosis hepática (histología); ii) niveles hepáticos de TF (cromatografía); iii) niveles hepáticos de mRNA para RCB1 y 2, MAGL y FAAH (q-PCR) **Resultados:** La administración de TF a los animales que recibieron la DAG redujo la esteatosis en comparación a los animales que recibieron solo DAG. El grupo DAG presentó aumentos del mRNA de RCB1 y 2 respecto a los otros grupos experimentales, mientras que en el grupo DAG+TF los niveles de mRNA de ambos receptores se encontraron disminuidos respecto al grupo DAG (ANOVA bifactorial y test de Bonferroni, $p < 0,05$). MAGL y FAAH no presentaron cambios significativos **Conclusiones:** Los TF previenen la esteatosis y el aumento en la expresión de RCB1 y 2 cuando se administran junto con la DAG en este modelo murino.

Financiamiento: Proyecto Puente-ICBM 2018/02 Gladys Tapia.