



P-095 - UN COMPUESTO DIRIGIDO CONTRA S6K1 REDUCE LA EXPANSIÓN DE DEPÓSITOS ADIPOSOS Y MITIGA LA HEPATOESTEATOSIS INDUCIDA POR DIETA

A. Lluch Balaña^{a,2}, S. Veiga^a, J. Latorre^{b,3}, G. Thomas^a, J. Fernández-Real^{b,3}, S. Kozma^a y F. Ortega^{b,3}

^aInstitut d'Investigació Biomèdica de Girona (IDIBGI). ^bInstitut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL).

^cCIBER de la Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBEROBN) y Instituto de Salud Carlos III (ISCIII).

Resumen

Introducción: La proteína ribosómica de tipo quinasa S6K1 es un efector de la vía de mTORC1 implicado en el control de la homeostasis lipídica. Tal es el caso que los ratones que carecen del gen S6K1 padecen una deficiencia en la capacidad de inducir la transformación de células precursoras al linaje adipogénico, lo que contribuye a una reducción significativa de los depósitos adiposos. En este estudio hemos evaluado el bloqueo terapéutico de la actividad S6K1 en ratones obesos mediante el tosilato LY2584702, un inhibidor específico de esta enzima.

Material y métodos: Ratones C57BL6/N alimentados con una dieta rica en grasas del 60% fueron tratados oralmente y durante 12 semanas con el tosilato LY2584702. Los ratones de los grupos control se alimentaron con la misma dieta alta en grasas o con el pienso de laboratorio rutinario. El peso corporal de todos los ratones se registró diariamente y se evaluaron diferentes parámetros metabólicos a intervalos regulares. En el momento del sacrificio, se recogieron los tejidos adiposos visceral y subcutáneo y muestras de hígado para el análisis de proteínas, ARN, perfiles lipídicos e histología, y se evaluó en detalle el impacto del fármaco en tejidos de interés para la homeostasis energética.

Resultados: Demostramos que una actividad de S6K1 disminuida obstaculiza la expansión de la masa grasa y mejora la dislipidemia y la esteatosis hepática. Esto deriva de cambios significativos en patrones de expresión relevantes para la expansión del tejido adiposo y el rendimiento hepático. Se destaca una alteración de la señalización mTORC1 en los depósitos adiposos (disminuida) y el hígado (aumentada), junto con una disminución en la transición epitelio-mesénquima, la expresión de *Cd36* (codificante para una translocasa de ácidos grasos), *Lgals1* (Galectina 1) y *Ffar4* (también un receptor de ácidos grasos libres), y el bloqueo de *Cyp4a12a/b* a nivel hepático. Todos estos factores combinados se alinean con la reducción del tamaño de los adipocitos y la mejora de los patrones lipídicos en el hígado, mientras el uso de este compuesto dirigido contra S6K1 evita o retarda la aparición de dislipidemia e hígado graso en animales alimentados con una dieta muy alta en grasas.

Conclusiones: Estos descubrimientos pioneros dilucidan los mecanismos moleculares relacionados con el impacto terapéutico de compuestos dirigidos contra S6K1 sobre la aparición y desarrollo de la obesidad y algunas de las enfermedades comúnmente relacionadas. Además, justifican investigaciones futuras para evaluar al potencial del tosilato LY2584702 como agente terapéutico eficaz en el alivio sintomático de la dislipidemia y el hígado graso en pacientes obesos.

Agradecimientos: este estudio ha sido financiado por la Fundació La Marató de TV3 (174/U/2016) y por el Instituto de Salud Carlos III (CP19/00109, PI18/00550) y PFIS (FI19/00045), cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional.