



Avances en Diabetología



P-018. - EXPRESIÓN Y FUNCIONALIDAD DEL RECEPTOR BOMBESINA SUBTIPO-3 (BRS-3) EN EL TEJIDO ADIPOSO DE HUMANO Y MODELOS ANIMALES

Z. Moreno-Villegas, R. Sanz, S. Portal-Núñez y N. González

Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Resumen

Introducción: Previamente describimos, la menor expresión del Receptor Bombesina Subtipo-3 (BRS3) en músculo de pacientes obesos (OB) o diabéticos tipo 2 (DT2) comparado con sujetos normales, y los efectos insulino-miméticos de su agonista [D-Tyr⁶,β-Ala¹¹,Phe¹³,Nle¹⁴]bombesina₆₋₁₄, el cual en adipocitos aislados de rata, estimuló la lipogénesis, efecto completamente abolido por wortmanina -inhibidor de PI3K/PKB- y parcialmente por rapamicina -inhibidor de p70s6K-.

Objetivos: Estudiar: A) expresión del BRS-3 en tejido adiposo humano y de rata con/sin alteraciones metabólicas; B) características de las rutas celulares del receptor empleando su agonista; y el efecto de éste, sobre el transporte de glucosa (TG) en adipocitos diferenciados de humanos (AH) o aislados de rata (AR).

Material y métodos: Extracción ARNm y proteína de piezas de grasa humana (29 N, 17 OB y 16 DT2) y de rata [7 normal (n), 7 hiperlipidémicas (HL) y 4 DT2]. Diferenciación de adipocitos humanos a partir de una línea de preadipocitos, según proveedor. Aislamiento de adipocitos de rata mediante digestión enzimática de grasa epididimaria (24 machos Wistar, 250 g, dieta estándar-agua *ad libitum*). Medición de: expresión génica -PCR-TR- y proteica del BRS-3, fosforilación de PKB y p70s6K -Western Blot-, transporte de glucosa (TG) -incorporación ³H-2-deoxy-D-glucosa-, en adipocitos incubados en ausencia (control) o presencia del agonista (10⁻¹³-10⁻⁷ M) con o sin 10⁻⁶ M wortmanina o 10⁻⁷ M rapamicina.

Resultados: La expresión génica del receptor BRS-3 en piezas de tejido adiposo de pacientes OB o DT2, es menor que en sujetos normales (1,91 ± 0,01 y 1,93 ± 0,01 veces menos expresado; p < 0,001, respectivamente), como en ratas HL o DT2 (1,96 ± 0,04 y 10,30 ± 0,34 veces menos; p < 0,001). Los valores de proteína en humano (OB: 75 ± 4% control N, DT2: 66 ± 5%; p < 0,05) corresponden con la disminución de ARNm; sin embargo, en rata la disminución fue observada, únicamente, en DT2 (HL: 106% ± 2 control n, DT2: 55 ± 6; p < 0,05). En AH, el agonista a 10⁻⁸ M incrementó (p < 0,05) la fosforilación de PKB y p70s6K (130 ± 2% control N, 183 ± 28%; respectivamente), como la insulina (10⁻⁹ M: 147 ± 5%, 152 ± 10%; p < 0,05); y a 10⁻⁹ M indujo fosforilación de p70s6K (152 ± 5%), pero no de PKB (117 ± 6%; p < 0,05). En AR, el ligando a 10⁻⁹ y 10⁻⁸ M aumentó (p < 0,05) la fosforilación de ambas enzimas (PKB: 134 ± 5%, 133 ± 5%; p70s6K: 156 ± 10%, 161 ± 12%), similar al efecto de la insulina (10⁻⁹ M: 144 ± 11%, 156 ± 22%; p < 0,05). En AH, el compuesto estimuló el TG a 10⁻⁸ M (165 ± 17% control N; p < 0,05), bloqueado por

wortmanina ($100 \pm 5\%$), y parcialmente reducido por rapamicina ($118 \pm 6\%$; $p < 0,05$ vs control, $p < 0,05$ vs 10^{-9} M agonista). En cambio, en AR el efecto máximo en TG (10^{-9} M: $157 \pm 8\%$; $p < 0,02$) fue abolido por ambos inhibidores ($102 \pm 6\%$, $104 \pm 5\%$ control; $p < 0,05$).

Conclusiones: Los resultados confirman el papel específico del receptor BRS-3 en tejido adiposo humano y de rata; además, de señalar el uso potencial del receptor BRS-3, y/o su péptido agonista, como diana molecular para el tratamiento de la diabetes u obesidad.