

EFECTO BENEFICIOSO DE LA QUERCETINA EN LA ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO (NAFLD) EN RATONES MEDIANTE LA REGULACIÓN DEL METABOLISMO LIPÍDICO DEPENDIENTE DE LA VÍA PI3K/AKT

Sandra Pisonero-Vaquero¹, Ángel Martínez-Ferreras¹, María Victoria García-Mediavilla^{1,2}, Susana Martínez-Flórez¹, Anna Fernández¹, Marta Benet^{2,3}, José Luis Olcoz^{2,4}, Ramiro Jover^{2,3,5}, Javier González-Gallego^{1,2} y Sonia Sánchez-Campos^{1,2}

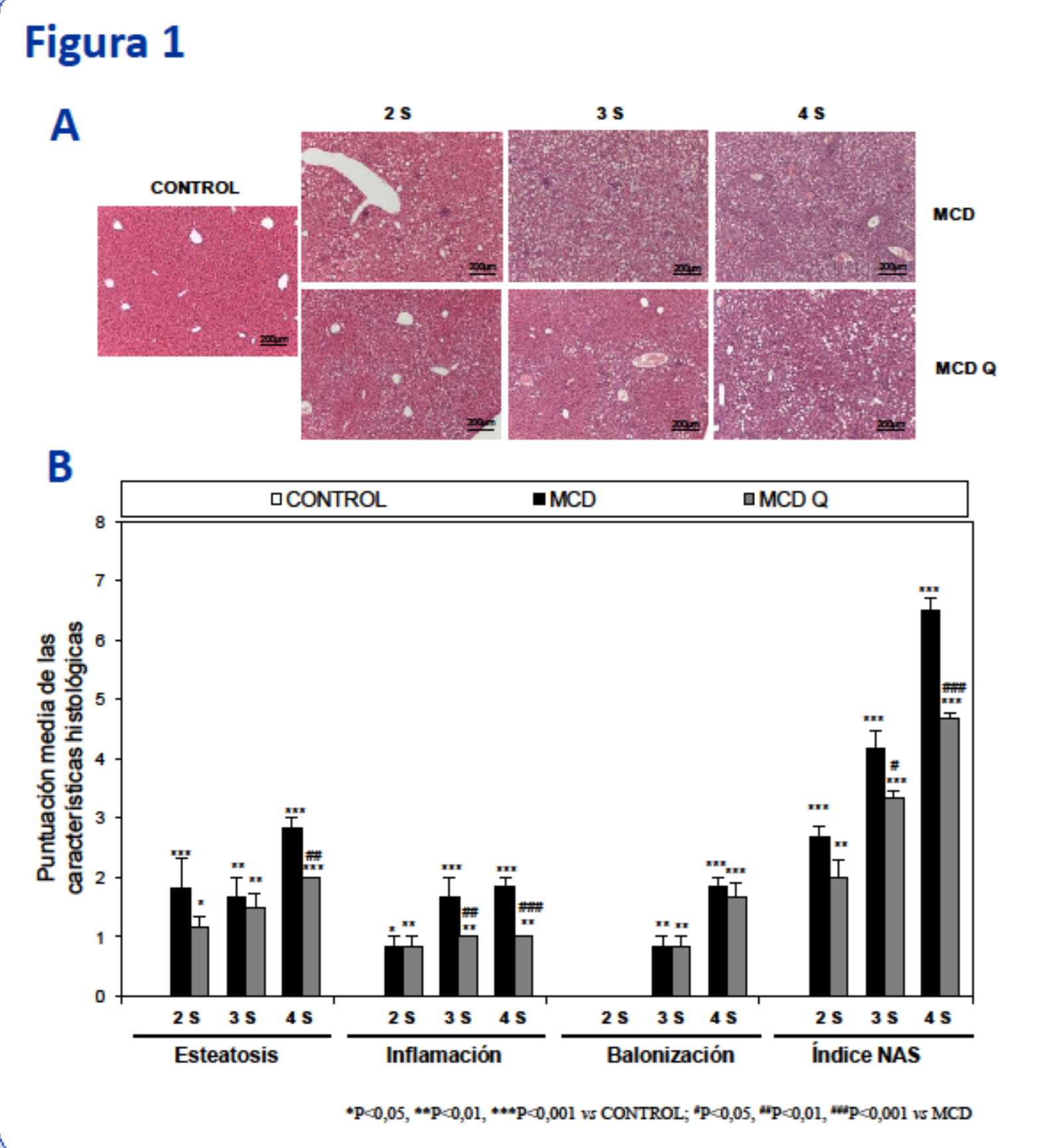
¹Instituto de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León; ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid; ³Unidad de Hepatología Experimental, IIS Hospital La Fe, Valencia; ⁴Departamento de Gastroenterología, Complejo Asistencial Universitario de León; ⁵Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Valencia.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Los flavonoides y compuestos relacionados parecen ejercer efectos beneficiosos sobre la enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), aunque los mecanismos implicados en dicho proceso no están totalmente establecidos. El objetivo de este estudio fue analizar el efecto del flavonol quercetina sobre la desregulación génica asociada al desarrollo de NAFLD, así como la posible implicación de la vía fosfoinositol-3-quinasa (PI3K)/AKT en dicho efecto.

RESULTADOS

La alimentación con la dieta MCD causó una reducción significativa de los pesos corporales y hepáticos en comparación con el grupo control, los cuales no fueron modificados por la quercetina. Asimismo provocó una elevación marcada y progresiva de las actividades ALT y AST plasmáticas, mientras que las concentraciones plasmáticas de glucosa, triglicéridos, HDL, LDL y colesterol se redujeron en comparación con el grupo control. La suplementación con quercetina redujo significativamente la concentración plasmática de ALT, y elevó la de glucosa y triglicéridos en comparación con los ratones alimentados con dieta MCD durante la cuarta semana. El análisis histopatológico mostró una reducción del índice de actividad de NAFLD (NAS) tras el tratamiento con quercetina (Fig. 1). El aumento de lipoperoxidación, inflamación y acúmulo lipídico en ratones MCD (Fig. 2), se asoció a la desregulación de la expresión génica (TNF α , 3S: +412%; SOCS3, 3S: +61%; OPN, 4S: +152%; iNOS, 3S: +308%; FAT/CD36, 4S: +5800%; FABP1, 3S: -72%; FATP5, 3S: -74%; FOXA1, 4S: -70%; PPAR α , 3S: -39%; C/EBP α , 4S: -48%; SHP, 3S: -79%; C/EBP β , 4S: +238%, vs ratones control) (Fig. 3, 4 y 5). Las células Huh7 incubadas con medio MCD mostraron una alteración similar de la expresión génica (TNF α : +329%; SOCS3: +40%; iNOS: +50%; FAT/CD36: +199%; FABP1: -30%; FATP5: -51%; FOXA1: -38%; PPAR α : -58%; C/EBP α : -43%; SHP: +34%; C/EBP β : +124%, vs células control), acompañada de un incremento de la captación de ácidos grasos, el acúmulo de lípidos y la lipoperoxidación (Fig. 6 y 7). La vía PI3K/AKT resultó activada por MCD (ratones MCD, 4S: +169%; Huh7 tratadas con medio MCD: +208%, vs respectivos controles) (Fig. 8), causando la activación o la inhibición de todos los genes estudiados, tal y como demuestra la incubación de las células MCD con LY294002 (FAT/CD36: -76%; FABP1: -17%; SOCS3: -61%; TNF α : -95%; FOXA1: -29%; SHP: -71%; C/EBP β : -67%; iNOS: +132%; FATP5: +168%; PPAR α : +430%; C/EBP α : +63%, vs células tratadas con MCD) (Fig. 7). El tratamiento con quercetina redujo la fosforilación de AKT, lo que se acompañó de una tendencia a la normalización de la expresión de los genes relacionados con el estrés oxidativo/nitrosativo, inflamación y metabolismo lipídico en ambos modelos *in vivo* e *in vitro*.



METODOLOGÍA

Ratones macho C57BL/6J se alimentaron con dieta MCD suplementada o no con quercetina (0,05%) durante cuatro semanas (1S-4S). Células Huh7 se incubaron durante 24 horas con medio MCD suplementado con o sin quercetina (10 μ M) y/o el inhibidor de la PI3K LY294002 (50 μ M). La producción de EROs y ERNs, peroxidación lipídica y acúmulo intracitoplasmático de lípidos se cuantificaron mediante citometría de flujo. La captación de ácidos grasos y la localización de FAT/CD36 se analizaron mediante microscopía de fluorescencia. La expresión de los genes relacionados con el metabolismo lipídico, inflamación y estrés oxidativo/nitrosativo se cuantificó mediante RT-qPCR. La activación de la vía PI3K/AKT se analizó mediante western blot.

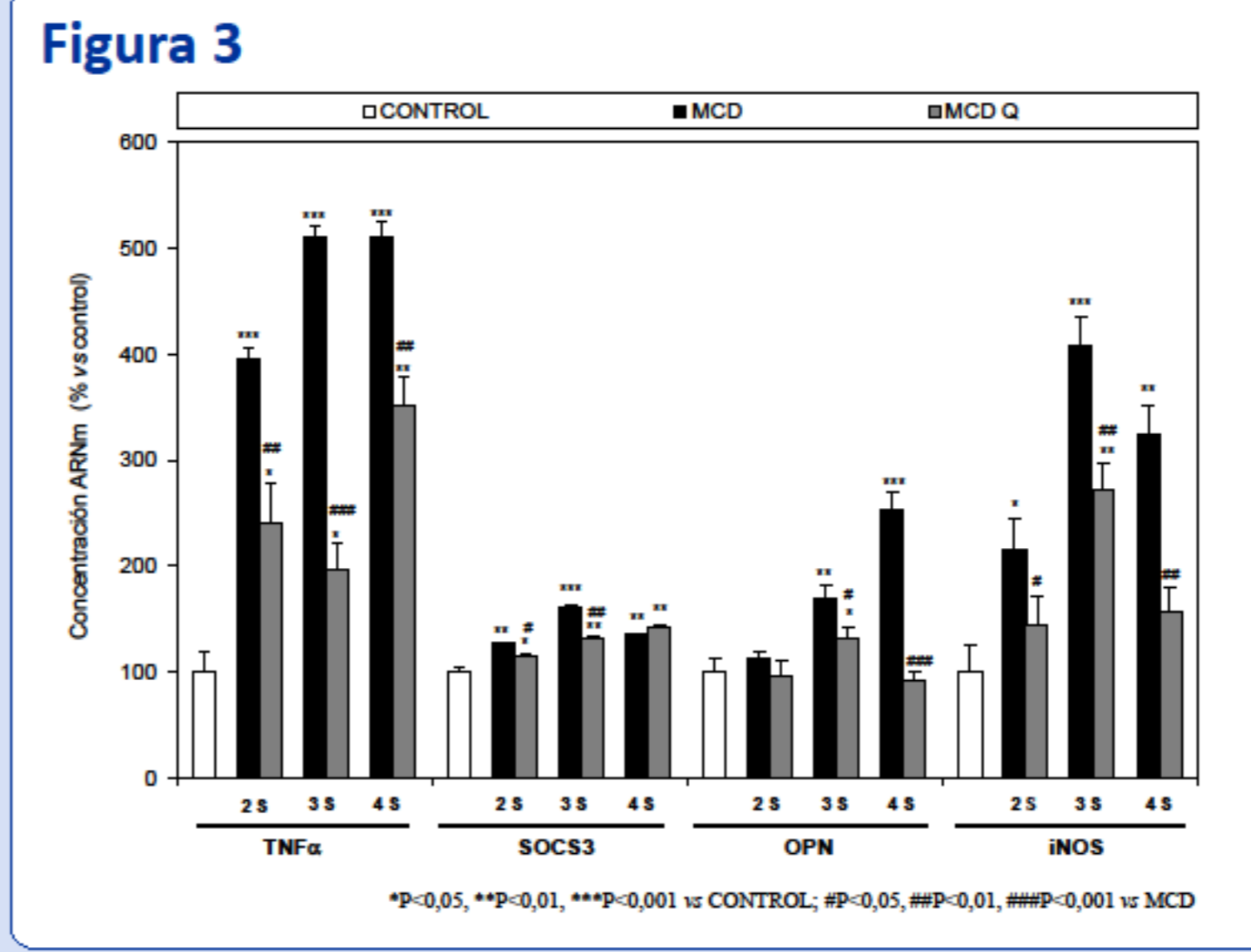


Figura 4

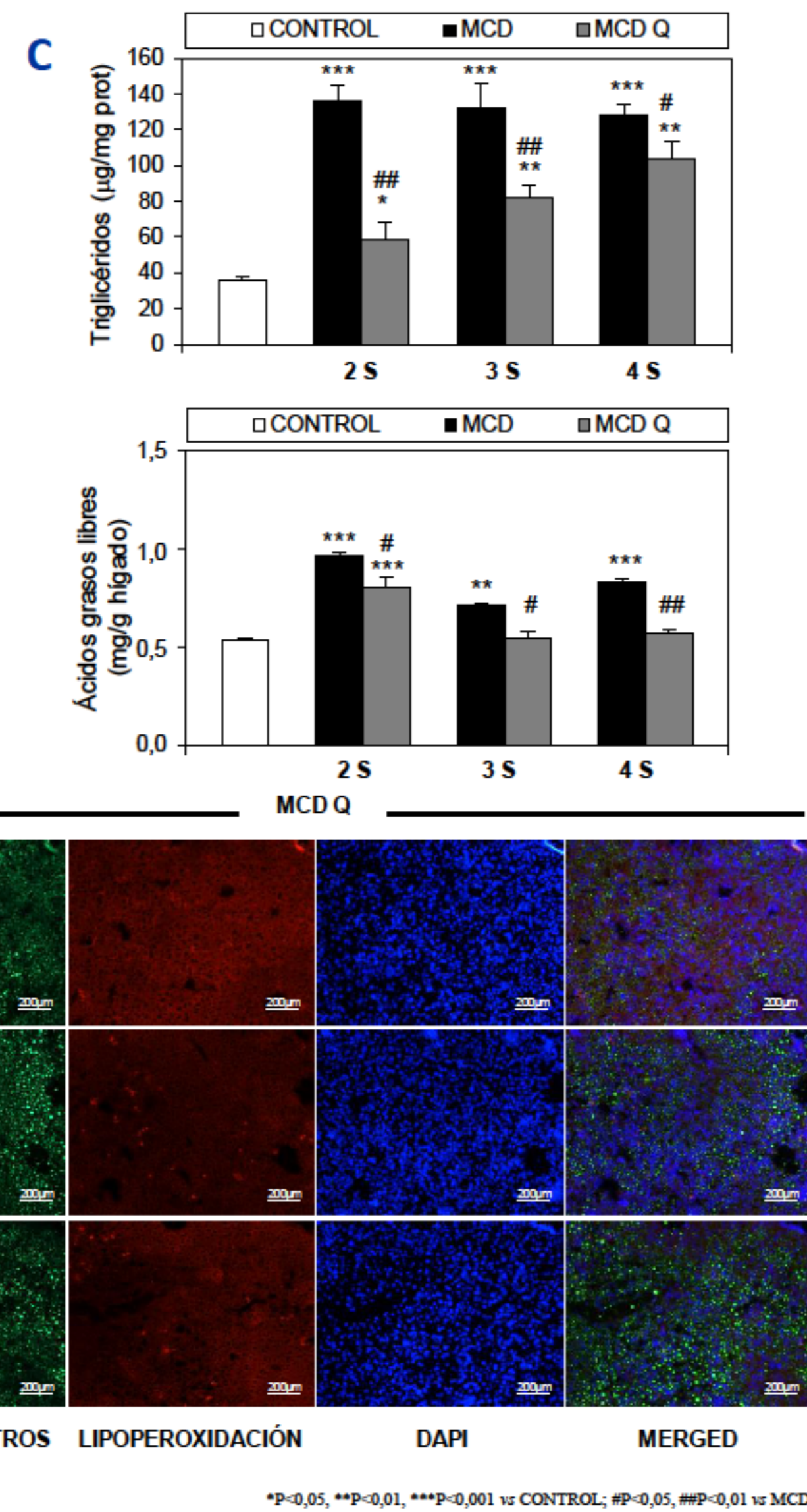
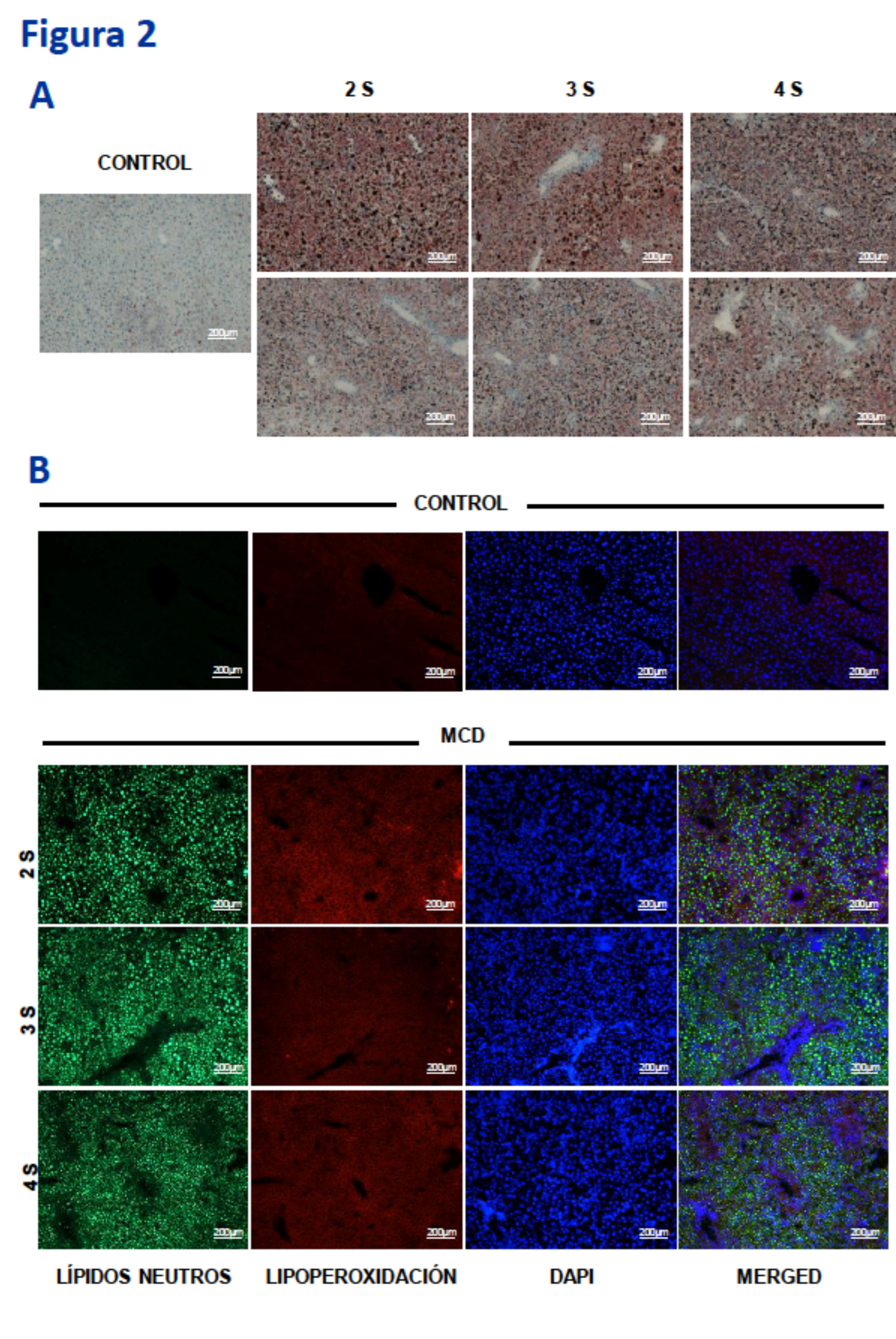
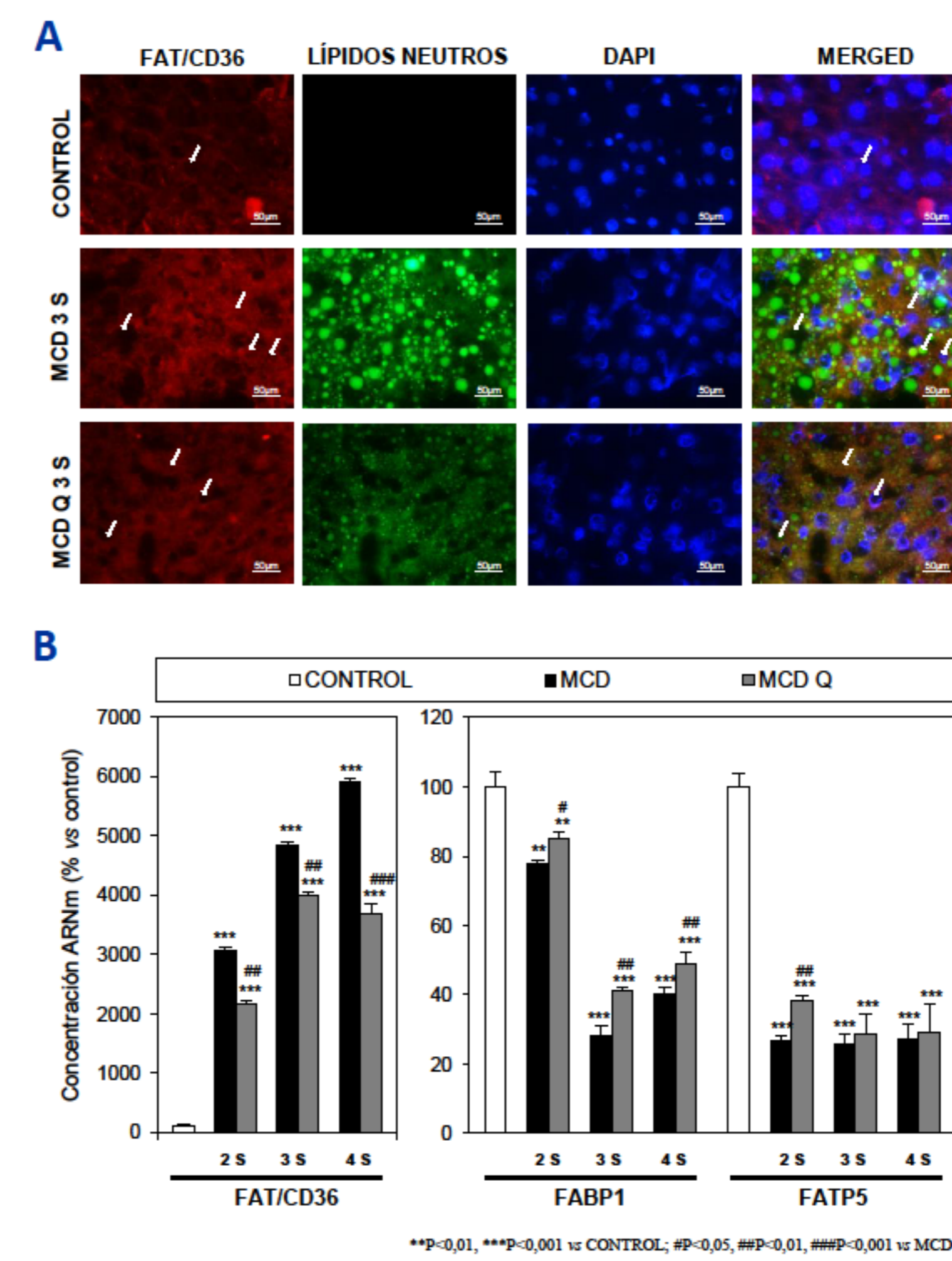
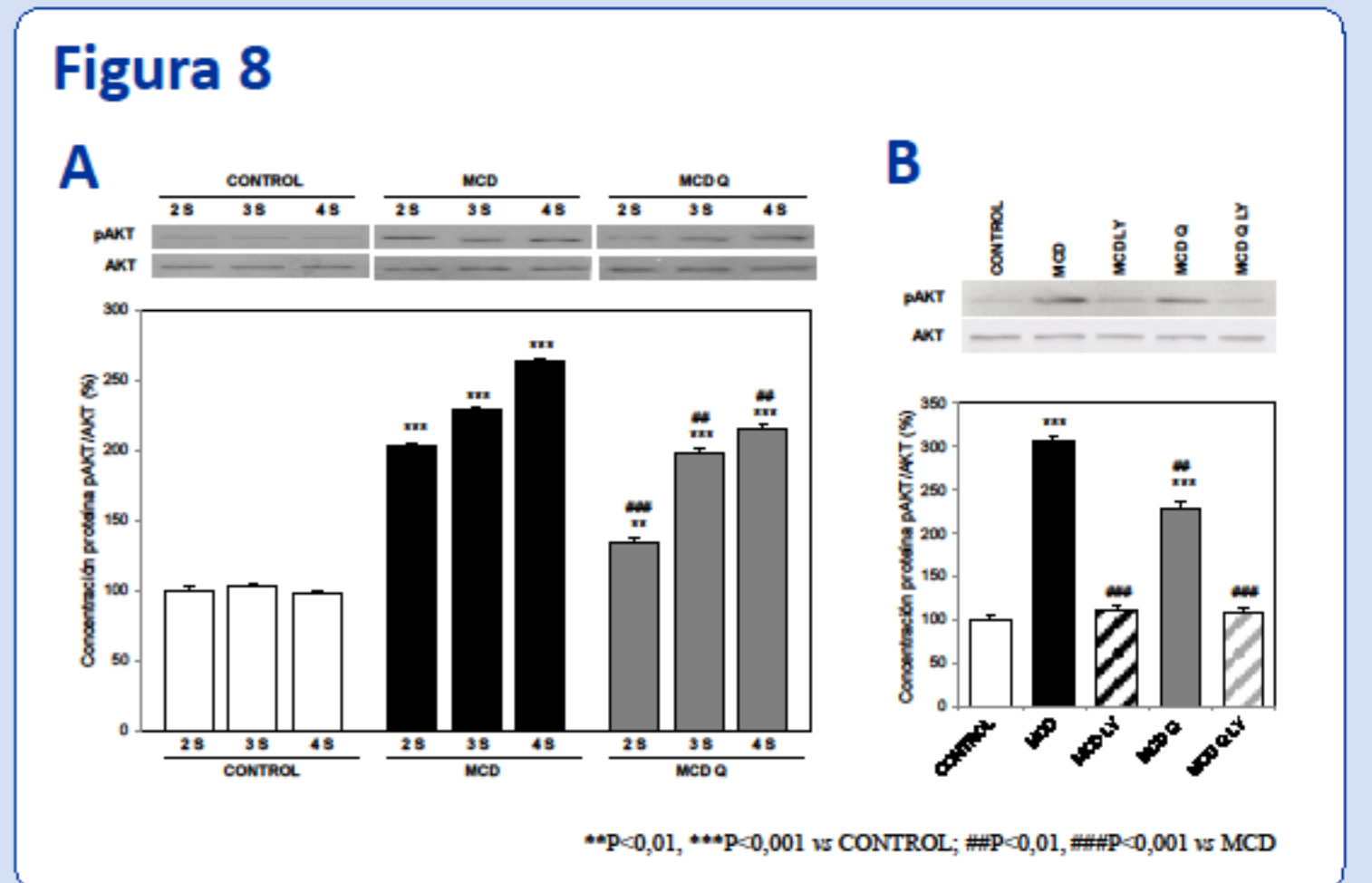
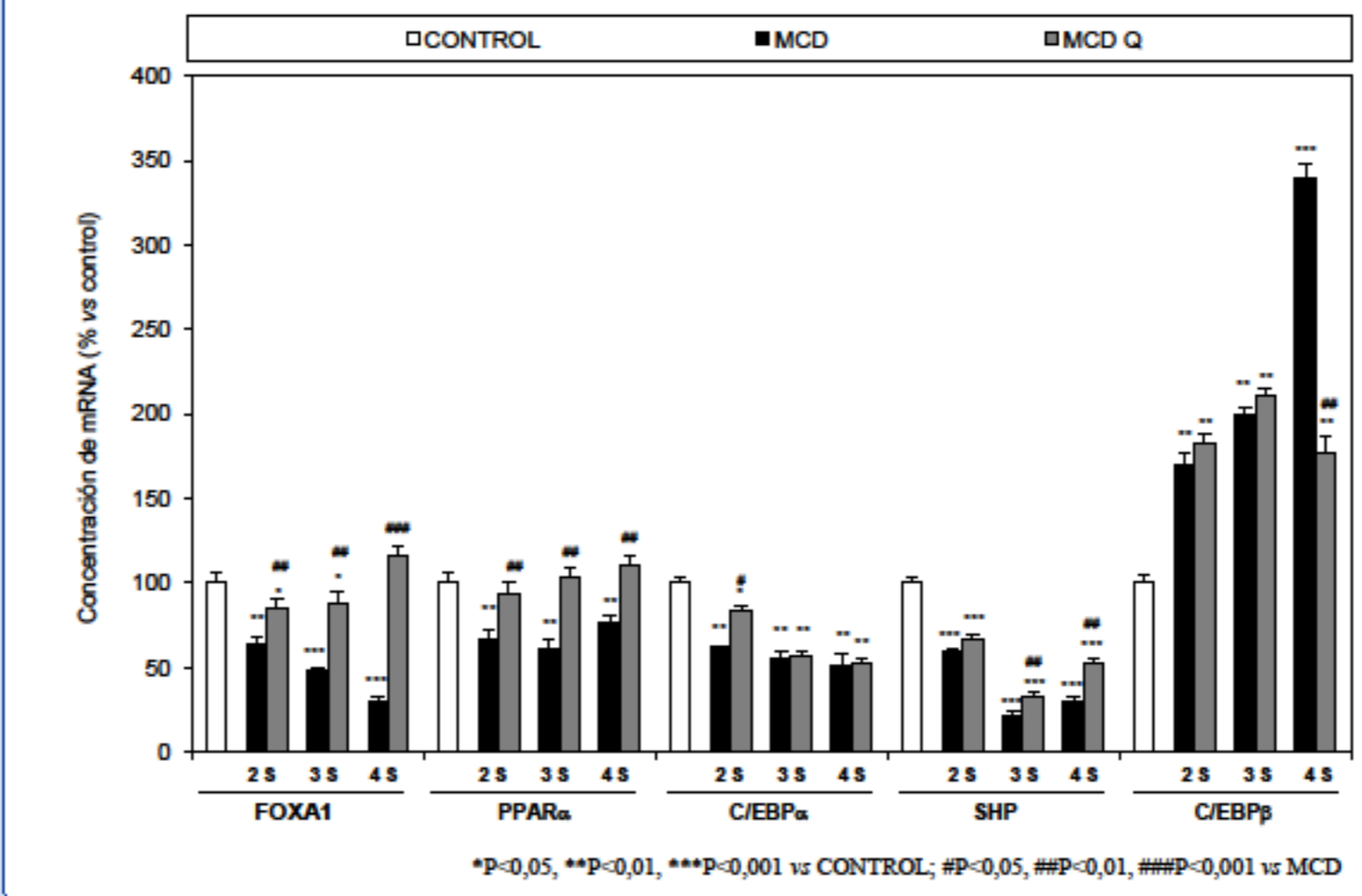


Figura 5



CONCLUSIONES

El efecto modulador de la quercetina parece estar mediado en parte por la inactivación de la vía PI3K/AKT, estando también implicados otros mecanismos que necesitan ser investigados (Fig. 9). Estos resultados sitúan a la quercetina como una potencial estrategia terapéutica para evitar la progresión de NAFLD, atenuando la desregulación génica asociada a dicha enfermedad.

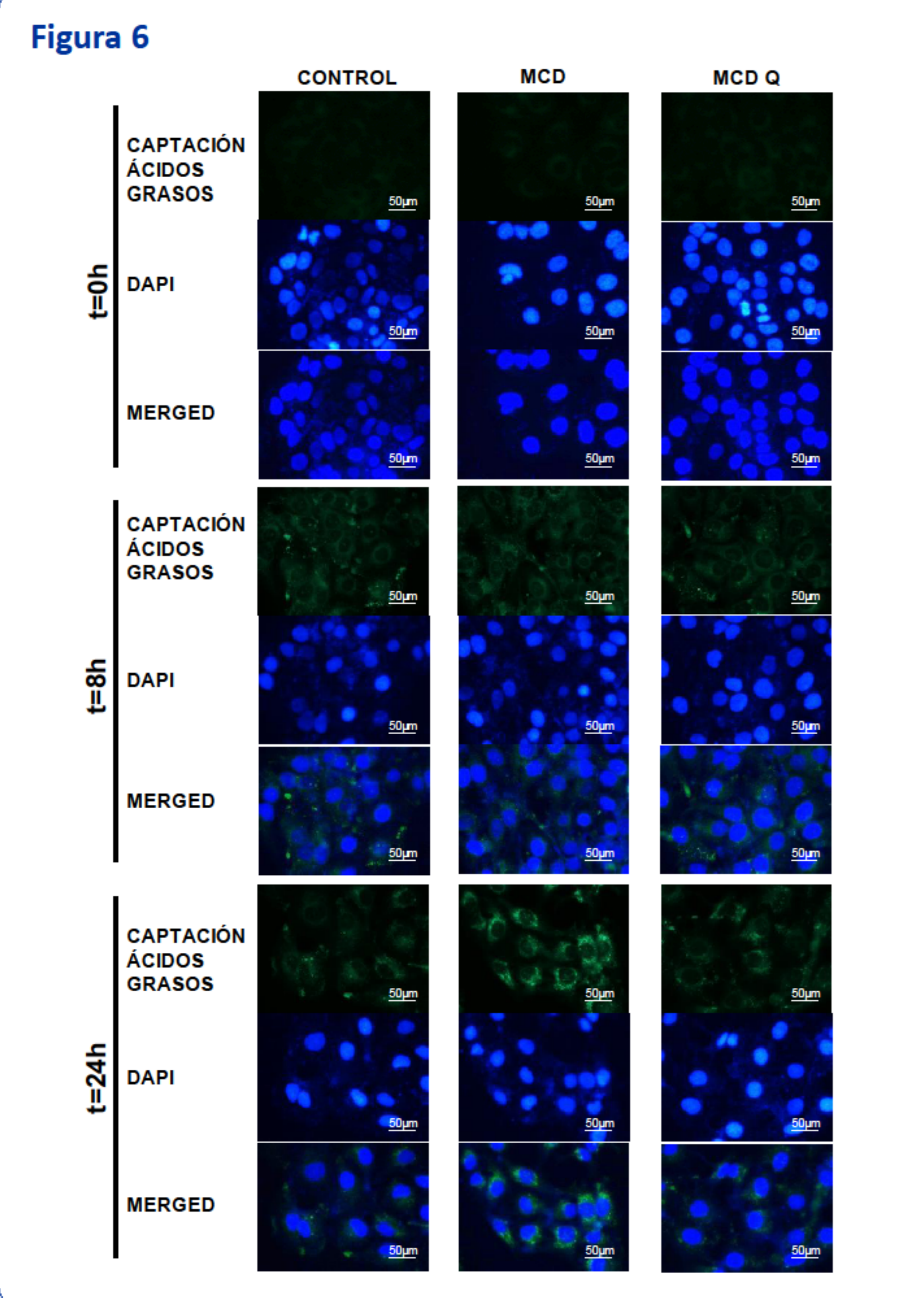
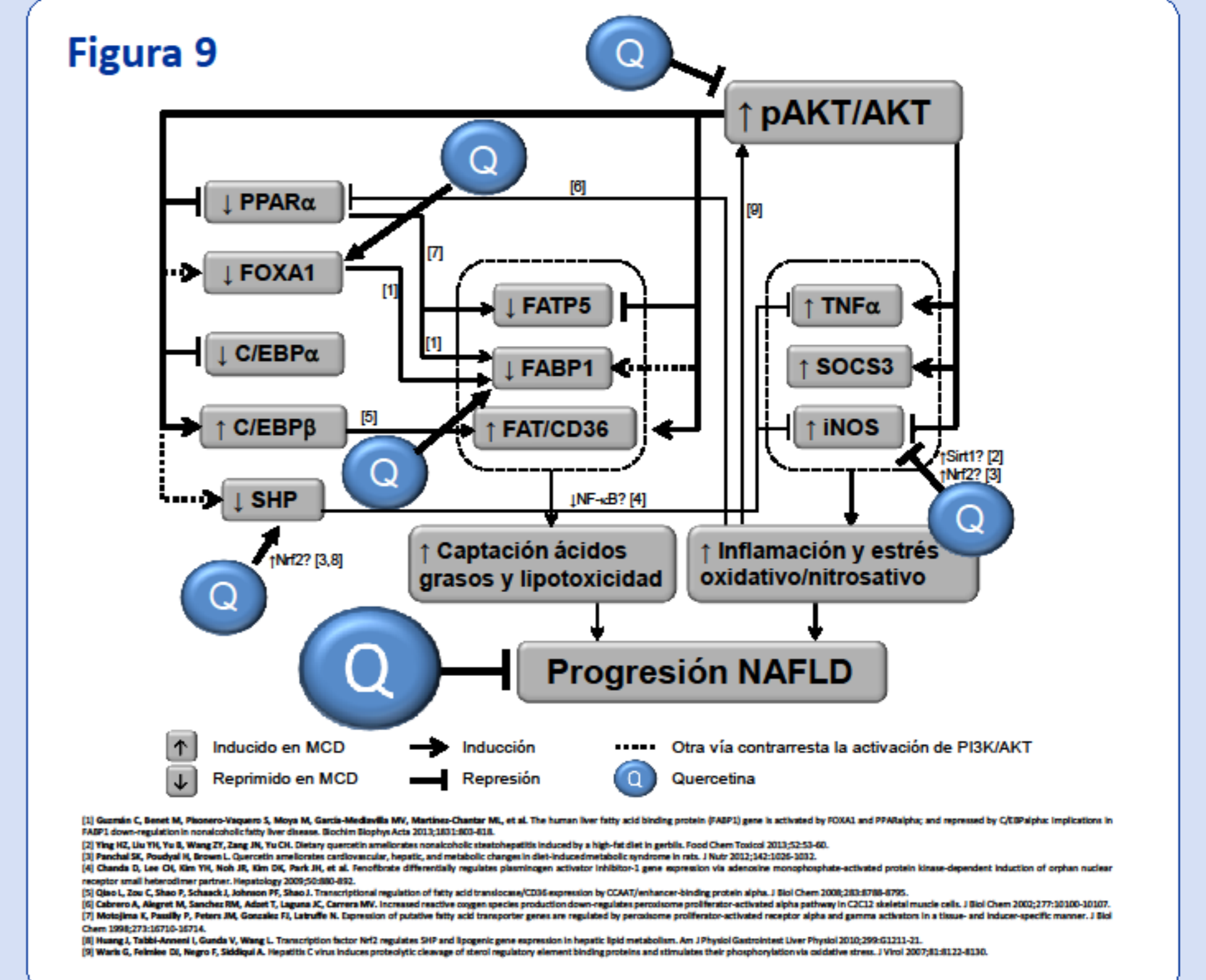
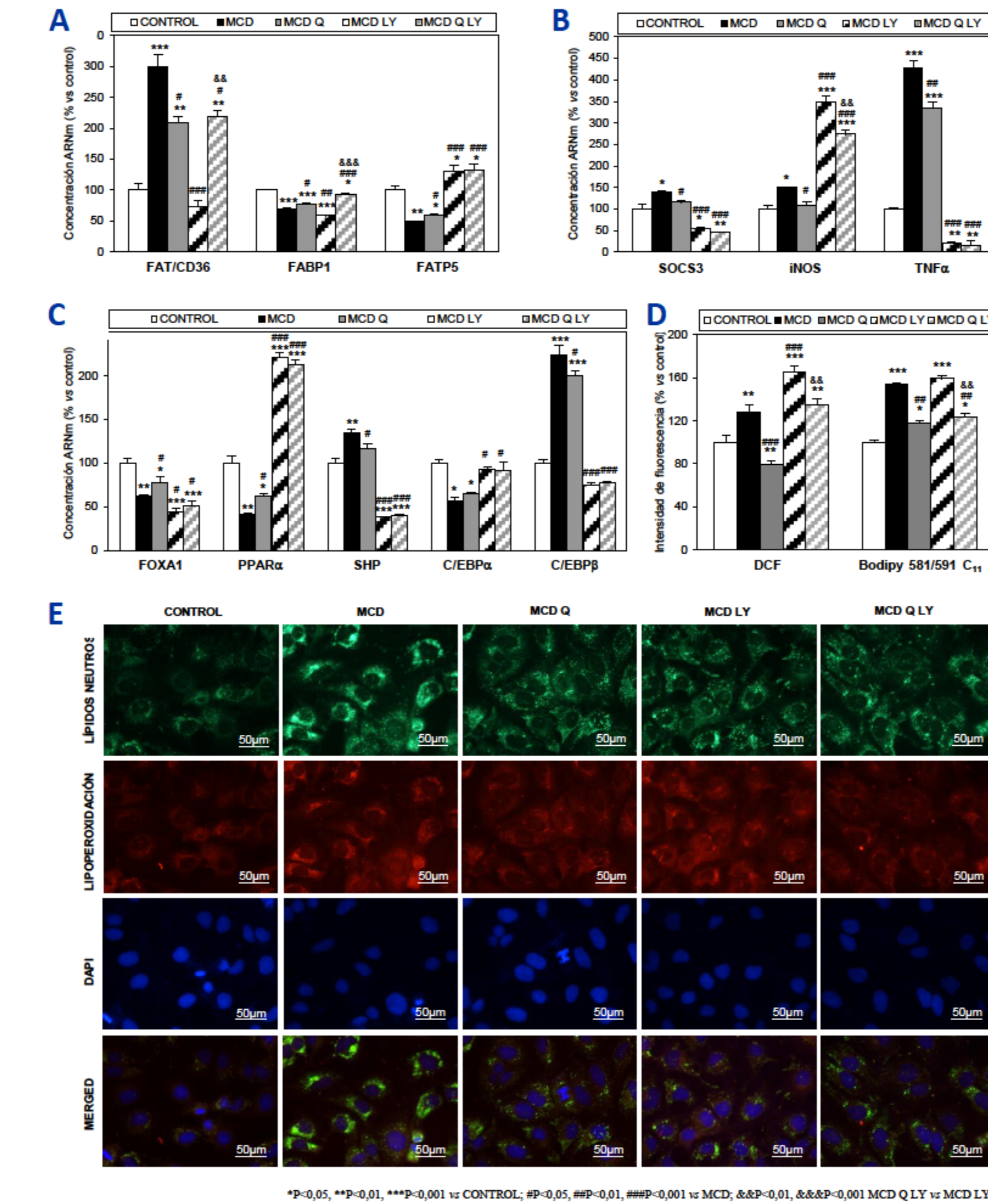


Figura 7



40 aniversario ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO

CONGRESO ANUAL Madrid febrero 24-27 2015

Financiado por BIF2013-4814-R, LE13/113 y GRS1000/A14

CIBERehd está financiado por el Instituto de Salud Carlos III