



## 4 - EFECTO ANTIESTEATÓSICO Y ANTIINFLAMATORIO DE LAS NANOPARTÍCULAS DE ORO Y ÓXIDO DE CERIO RECUBIERTAS CON SÍLICE MESEPOROSA EN RATAS CON ESTEATOHEPATITIS

G. Casals<sup>1,2,3</sup>, E. Lecue<sup>1,2,3</sup>, S. Shahbazi<sup>1,2,3</sup>, D. Guo<sup>5</sup>, M. Perramón<sup>1,2,3</sup>, M. Zeng<sup>5</sup>, W. Jiménez<sup>1,2,3</sup>, M. Morales-Ruiz<sup>1,2,3</sup>, E. Casals<sup>5</sup> y G. Fernández-Varo<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínic. Barcelona. <sup>2</sup>Investigación traslacional en nuevas estrategias terapéuticas y diagnósticas en enfermedades hepáticas. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona. <sup>3</sup>CIBEREHD. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). <sup>4</sup>Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Barcelona. <sup>5</sup>School of Biotechnology and Health Sciences. Wuyi University. Jiangmen. China.

### Resumen

**Introducción.** La enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica (MAFLD) se caracteriza por la presencia de esteatosis hepática, que puede progresar a fibrosis y hepatocarcinoma. No se dispone de tratamientos farmacológicos aprobados.

**Objetivo.** Evaluar el potencial terapéutico de nanopartículas (NPs) inorgánicas (óxido de cerio [CeO<sub>2</sub>NPs], oro [AuNPs] y su combinación en una misma nanoestructura [AuCeO<sub>2</sub>NPs]) en un modelo experimental de esteatohepatitis.

**Métodos y resultados:** La esteatohepatitis se indujo en ratas Wistar mediante dieta deficiente en metionina y colina (MCD). Un primer protocolo incluyó 10 ratas con dieta MCD durante 3 semanas, a las que se administró aleatoriamente por vía intravenosa (iv) CeO<sub>2</sub>NPs (0,25 mg/kg; n = 5) o vehículo (n = 5) en las semanas 1 y 2. Las CeO<sub>2</sub>NPs redujeron significativamente la esteatosis y la expresión hepática IL1?, aunque no hubo cambios en las transaminasas. En un segundo protocolo, se diseñaron NPs con recubrimiento de sílice mesoporosa (mSiO<sub>2</sub>) con el objetivo de mejorar su estabilidad y los efectos biológicos. Las NPs fueron administradas por vía iv (semanas 1 y 2) en 40 animales con dieta MCD durante 3 semanas (5 grupos, n = 8): 1/CeO<sub>2</sub>NPs@mSiO<sub>2</sub>, 2/AuNPs@mSiO<sub>2</sub>, 3/AuCeO<sub>2</sub>NPs@mSiO<sub>2</sub>, 4/AuCeO<sub>2</sub>NPs y 5/mSiO<sub>2</sub> (vehículo). El análisis de la biodistribución por espectrometría de masas reveló que cerio y oro se acumularon mayoritariamente en hígado y bazo. Los tratamientos con AuNPs@mSiO<sub>2</sub> y AuCeO<sub>2</sub>NPs@mSiO<sub>2</sub> fueron los más eficaces en la reducción de la esteatosis hepática ( $48,9 \pm 1,5\%$ ;  $49,7 \pm 1,1\%$  vs.  $55,0 \pm 0,6\%$ ; p 0,05) y de la concentración de ALT ( $114 \pm 10$ ;  $110 \pm 9$  vs.  $190 \pm 29$  U/L; p 0,05). Esta mejora se asoció a la disminución en la expresión hepática de CD36 y de las concentraciones circulantes de lactato, succinato y fumarato.

**Conclusiones:** El tratamiento con NPs de oro y óxido de cerio recubiertas con mSiO<sub>2</sub> mejoran la esteatosis e inflamación hepáticas en un modelo de esteatohepatitis. Financiación: PI19/00774 y CIBEREHD (ISCIII).