



## 350 - DESCIFRANDO EL PAPEL DE P38DELTA COMO MEDIADOR DEL CONTROL METABÓLICO Y CIRCADIANO HEPÁTICO

C. Folgueira Cobos<sup>1</sup>, B. Cicuéndez<sup>1</sup>, V. Montalvo-Romeral<sup>1</sup>, J.A. López<sup>1</sup>, A. Mora<sup>2</sup>, D. Jiménez Blasco<sup>3</sup>, J.P. Bolaños<sup>3</sup>, J. Vázquez<sup>1</sup>, P. Aspichueta<sup>4</sup> y G. Sabio<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, Madrid. <sup>2</sup>Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares/Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Madrid. <sup>3</sup>Institute of Functional Biology and Genomics, Universidad de Salamanca. <sup>4</sup>Department of Physiology, Faculty of Medicine and Nursing, University of the Basque Country UPB/EHU. Leioa, Biobizkaia Health Research Institute, Barakaldo.

### Resumen

La obesidad es un grave problema de salud asociado con la enfermedad del hígado graso no alcohólico (MASLD), por lo que encontrar nuevos tratamientos para MASLD es un desafío actual. Las proteínas MAPK están involucradas en enfermedades metabólicas, y nuestros resultados preliminares demuestran que p38 $\alpha$  aumenta en hígados con esteatosis, correlacionando con marcadores de fibrosis. Hemos descubierto que los ratones sin p38 $\alpha$  en los hepatocitos (Albp38 $\alpha$ KO) están protegidos de la resistencia a la insulina inducida por la obesidad. La glucosa en sangre aumenta por la noche, pero este pico se retrasa en los ratones Albp38 $\alpha$ KO, sugiriendo un fenotipo dependiente del ritmo circadiano. Los niveles de glucógeno están muy disminuidos en estos ratones, y también presentan una menor acumulación de lípidos hepáticos, protegiéndolos de la esteatosis asociada a una dieta alta en grasas y al desfase horario. Explorando los genes circadianos, encontramos una disminución nocturna de Per2 similar a los niveles de glucosa. Per2 promueve el almacenamiento de glucógeno induciendo Gys2. Los ratones Albp38 $\alpha$ KO presentan una acumulación de Per2 en el núcleo, indicando su degradación en el citoplasma, lo que podría explicar la disminución de los niveles de glucógeno. En resumen, la eliminación de p38 $\alpha$  en hepatocitos podría ser beneficiosa para la MASLD asociada con la obesidad y el desfase horario, reduciendo el almacenamiento de glucógeno, los niveles de glucosa y la lipogénesis *de novo*, sugiriendo su potencial terapéutico.

Fuentes de financiación: FSEEN/Jóvenes endocrinólogos 2022, Sara Borrell ISCIII (CD19/00078), EFSD Rising Star 2024 y Young Investigator Award 2022, NNF23SA0083952-EASO/Novo Nordisk New Investigator Award Basic Sciences 2023 (CF). La Caixa Foundation (ID 100010434) LCF/BQ/DR21/11880010 (BC). PreMed-Exp: PMP21/00057, PMP21/00113 Infraestructura de Medicina de Precisión asociada a la Ciencia y Tecnología IMPACT-2021. ISCIII.