



375 - EFECTO HEPATOPROTECTOR DE LOS ÁCIDOS GRASOS RAMIFICADOS FRENTE A LA LIPOTOXICIDAD DEL ÁCIDO PALMÍTICO EN CÉLULAS HEPÁTICAS HUMANAS

S. Rico Chazarra¹, C. García Melgares Gil¹, A. Oliva Bolarín¹, M.A. Martínez Sánchez¹, A.J. Ruiz Alcaraz², I. Ros Madrid³, M. Ferrer Gómez³, M.D. Frutos Bernal⁴, B. Ramos Molina¹ y M.A. Núñez Sánchez¹

¹Grupo de Obesidad, Diabetes y Metabolismo, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Pascual Parrilla, Murcia.²Departamento de Bioquímica, Biología Molecular B e Inmunología, Universidad de Murcia.³Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.⁴Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Resumen

La enfermedad hepática metabólica (EHMet) es actualmente la enfermedad hepática crónica más prevalente y se caracteriza principalmente por la acumulación de grasa intrahepática. Estudios recientes han descrito una asociación inversa entre los niveles séricos de ácidos grasos ramificados (BCFAs) y la obesidad y la resistencia a la insulina. Sin embargo, su contribución a la progresión de la EHMet y sus mecanismos de acción en los hepatocitos son poco conocidos. Los niveles séricos y hepáticos de BCFAs se evaluaron en 91 pacientes con y sin EHMet mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas. Para los experimentos *in vitro*, la línea celular HepG2 se trató con ácido palmítico (PA), en presencia o ausencia de ácido mirístico (MA) o BCFAs durante 24 horas, y se evaluó la viabilidad celular (MTT), la secreción de CK-18 (ELISA), la acumulación lipídica (tinción con Oil Red) y la expresión génica (RT-qPCR). Los resultados mostraron que los niveles hepáticos de MA y de los BCFAs 12-metilmirístico (12-MMA) y 13-metilmirístico (13-MMA) fueron más elevados en pacientes con EHMet. Sin embargo, las proporciones 12-MMA/MA y 13-MMA/MA se encontraron más reducidas en pacientes con EHMet. En las células HepG2, la incubación con PA redujo la viabilidad celular y aumentó la producción de CK-18 (marcador de daño hepatocelular), mientras que ni MA ni los BCFAs tuvieron efecto citotóxico. La coincubación con BCFAs, pero no con MA, mejoró la viabilidad y redujo los niveles de CK-18 en células tratadas con PA. Además, los BCFAs indujeron la formación de grandes gotas lipídicas, frente a las pequeñas y dispersas generadas con PA y MA. A nivel molecular, el PA indujo la expresión de genes lipogénicos, gluconeogénicos y de estrés del retículo endoplasmático, mientras que los BCFAs atenuaron esta activación. Nuestros resultados sugieren que el 12-MMA y el 13-MMA podrían ejercer un efecto hepatoprotector, lo que apunta a un posible rol terapéutico frente a la EHMet.