



## O-009 - LA AUSENCIA DE BACE2 PROTEGE FRENTE A LOS EFECTOS METABÓLICOS INDUCIDOS POR LA DIETA RICA EN GRASA

G. Alcarraz Vizán, C. Castaño, J. Viegas, J.M. Servitja y A. Novials

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** BACE2 (*?-site APP-cleaving enzyme 2*) es una proteasa que se encuentra en el cerebro, donde puede jugar un papel en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (EA). Se ha localizado también en el páncreas, donde parece tener un papel fisiológico. Sin embargo, a pesar del link potencial entre la EA y la desregulación de la homeostasis de la glucosa en humanos y roedores, la participación de BACE2 en alteraciones metabólicas como la resistencia a insulina y la obesidad no ha sido evaluada. Así pues, el objetivo del presente estudio fue investigar el efecto de BACE2 en el metabolismo general de la glucosa.

**Material y métodos:** Se analizó el fenotipo de ratones deficientes en BACE2 (BACE2-KO) y de sus respectivos controles después de 16 semanas de dieta rica en grasa (HFD). Se llevaron a cabo tests de tolerancia a la insulina (ITT), tests de tolerancia a la glucosa (GTT) y calorimetría indirecta para evaluar el fenotipo metabólico. Se analizó la expresión de mRNA de genes relevantes en hígado, tejido adiposo blanco e hipotálamo mediante PCR cuantitativa.

**Resultados:** Los ratones BACE2-KO alimentados con HFD presentaron una reducción del 32% en el peso corporal en relación a sus respectivos controles, que iba acompañada por una mejor homeostasis de la glucosa (28% de disminución en el área bajo la curva del GTT) y una buena sensibilidad a la insulina. Curiosamente, los animales BACE2-KO en dieta estándar presentaron un valor de RER (*respiratory exchange ratio*) cercano a los grupos de animales alimentados con HFD. Por otro lado, los animales BACE2-KO en HFD no presentaron cambios en ninguno de los neuropéptidos hipotalámicos estudiados en relación a los animales alimentados con dieta estándar. Además, independientemente de la dieta, los ratones BACE2-KO presentaron un aumento en la vía de señalización de la insulina en el hígado y alteraciones en los marcadores del metabolismo de ácidos grasos en hígado y tejido adiposo blanco. Asimismo, el tejido adiposo blanco de los animales BACE2-KO en HFD presentó una reducción del 25% del peso y una menor expresión del marcador de inflamación *Ccl2*.

**Conclusiones:** En conjunto, estos resultados indican que la inhibición de BACE2 parece proteger contra la HFD. En consecuencia, BACE2 puede representar una buena diana terapéutica para aliviar los efectos patológicos asociados a la obesidad.

Financiado por: FIS (PI11/00679 PI14/00447); 2014\_SGR\_520 y CIBERDEM.