



## P-043 - LAS VLDL Y LA APOLIPOPROTEÍNA CIII INDUCEN ESTRÉS DEL RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO, INFLAMACIÓN Y RESISTENCIA A LA INSULINA A TRAVÉS DEI TLR2 Y la ERK1/2 EN LAS CÉLULAS MUSCULARES ESQUELÉTICAS

M. Vázquez-Carrera<sup>a</sup>, G. Botteri<sup>a</sup>, M. Montori<sup>a</sup>, A. Guma<sup>a</sup>, J.C. Escolà-Gil<sup>b</sup>, X. Palomer<sup>a</sup> y J. Pizarro<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Facultad de Farmacia, Universidad de Barcelona, y CIBERDEM, Barcelona. <sup>b</sup>Hospital de Sant Pau y CIBERDEM, Barcelona.

### Resumen

**Objetivos:** Hemos examinado si las VLDL y la apolipoproteína (apo)CIII inducen estrés del retículo endoplasmático, inflamación y resistencia a la insulina en el músculo esquelético.

**Material y métodos:** Para realizar este estudio hemos utilizado miotubos murinos C2C12, músculo esquelético aislado y músculo esquelético de ratones transgénicos que sobreexpresan apoCIII.

**Resultados:** Cuando los miotubos C2C12 fueron incubados con VLDL mostraron un incremento de los marcadores de estrés del retículo endoplasmático e inflamatorios, mientras que los niveles de PGC-1alfa (*Peroxisome proliferator-activated receptor gamma co-activator 1alpha*) y AMPK (*AMP-activated protein kinase*) disminuyeron y la vía de señalización de la insulina estaba atenuada. Estos efectos de las VLDL también se observaron en músculo aislado incubado con estas lipoproteínas. Los cambios causados por las VLDL eran dependientes de la ERK1/2 (*extracellular signal-regulated kinase*), ya eran revertidos en presencia del inhibidor de ERK1/2 U0126 o por reducción de la expresión de esta cinasa mediante transfección de siRNA. La apoCIII mimetizó los efectos de las VLDL y los cambios que provocó también fueron revertidos por la inhibición de la ERK1/2, lo que sugería que esta apolipoproteína era la responsable de los efectos de las VLDL. El músculo esquelético de ratones transgénicos que sobreexpresaban apoCIII mostró niveles elevados de algunos de los marcadores de estrés del retículo endoplasmático e inflamatorios, así como un aumento de los niveles de fosforilación de la ERK1/2, mientras que los niveles de PGC-1alfa estaban reducidos, lo que confirmaba los efectos de la apoCIII *in vivo*. Finalmente, la incubación de los miotubos con un anticuerpo neutralizante contra TLR2 (*toll-like receptor 2*) evitó los efectos de la apoCIII sobre el estrés del retículo endoplasmático, la inflamación y la resistencia a la insulina, indicando que los efectos de la apoCIII eran mediados por este receptor.

**Conclusiones:** En conjunto, estos resultados indican que las VLDL y la apoCIII inducen estrés del retículo endoplasmático, inflamación y resistencia a la insulina mediante la activación de ERK1/2 a través de TLR2.