



CO-001 - RESTRINGIENDO EL HÍGADO GRASO: UTILIDAD TERAPÉUTICA DEL miR-30b

F. Ortega Delgado, J. Latorre, A. Lluch, A. Castells-Nobau, N. Oliveras-Cañellas, J. Moreno-Navarrete y J. Fernández-Real

Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IDIBGI).

Resumen

Introducción: Integrando un abanico de trastornos caracterizados por la infiltración y deposición de grasas en el hígado, la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) es la principal causa de enfermedades hepáticas crónicas a nivel mundial. Considerando su mayor incidencia en personas con diabetes (más del doble que en población general), el interés por desvelar la patología subyacente a esta complicación está creciendo exponencialmente en el campo de la investigación diabetológica. Los resultados de este equipo indican que la actividad de algunos miRNAs hepáticos se encuentra comprometida en pacientes con EHNA. La restitución de los mismos puede restaurar el control del metabolismo lipídico y la sensibilidad a la insulina.

Material y métodos: El análisis de sujetos con y sin EHNA indicaba que la enfermedad está asociada a un perfil miRNA hepático alterado. De hecho, la expresión de ciertos miRNAs candidatos está estrechamente relacionada con alteraciones del metabolismo glucídico y lipídico. El estudio de líneas celulares y cultivos primarios apoyaba la existencia de mecanismos reguladores y consolidaba la utilidad terapéutica de estos efectores. Estrechamente relacionado con los mecanismos moleculares que circundan la patogénesis del hígado graso, el miR-30b ha sido estudiado mediante investigaciones que pretenden dilucidar el potencial farmacológico de terapias basadas en este miRNA candidato.

Resultados: Nuestro planteamiento experimental demuestra una alteración efectiva en la regulación de miRNAs hepáticos a través sobre todo de la disrupción de AMPK. De esta forma, la interacción entre AMPK y la expresión de miRNAs responsables del mantenimiento de la homeostasis energética conduce cambios en el metabolismo de los ácidos grasos y la sensibilidad a la insulina del parénquima hepático. Justamente, los genes diana de uno de los miRNAs afectos más consistentes, el miR-30b, están involucrados en cascadas de señalización relacionadas con la progresión de la enfermedad, como una mayor biosíntesis o una menor oxidación de los ácidos grasos. La reposición ectópica del miR-30b en células y animales sometidos a tratamientos experimentales que emulan este tipo de patología es capaz de evitar el exceso de grasa acumulada y modificar los perfiles lipídicos del hepatocito, restaurando la sensibilidad a la insulina y la homeostasis energética.

Conclusiones: Bajo condiciones que fomentan la deposición de grasas en el hígado, el descenso de la sensibilidad a la insulina y una disminución en la expresión del miR-30b hepático, la reposición mediante administración exógena de este miRNA es capaz de detener, e incluso de revertir el curso de la EHNA y sus comorbilidades, a través de la regulación efectiva de genes involucrados en la síntesis, el transporte y la acumulación de ácidos grasos en el parénquima hepático. Estos hallazgos abren el camino al desarrollo de nuevas terapias en el campo de la endocrinología y aplicaciones clínicas futuras.

Agradecimientos: Estudio parcialmente financiado por la SED.