

Activación de CaSR en hepatocitos altera la lipólisis en TA de individuos obesos.

Gabriela Yuri¹, Sofía Sanhueza¹, Palmenia Pizarro², Rodrigo Muñoz², Mariana Cifuentes¹

¹ Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile. ² Departamento de Gastroenterología, Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile.

El tejido adiposo (TA) es un órgano endocrino complejo que almacena el exceso de energía en forma de triglicéridos. En presencia de obesidad, frecuentemente se incrementan la inflamación y la lipólisis, y con ello los ácidos grasos circulantes que pueden depositarse en órganos metabólicamente relevantes, entorpeciendo sus funciones (1). La acumulación de grasa a nivel hepático genera un incremento en la expresión de citoquinas proinflamatorias, alterando la comunicación con otros órganos, como el TA (2). La activación del receptor sensor de calcio (CaSR) aumenta la expresión de citoquinas proinflamatorias en células hepáticas humanas, generando una inflamación de bajo grado similar a la presente en la obesidad (3).

Objetivo: Evaluar si la activación de CaSR en células hepáticas genera cambios en los productos secretados, siendo capaz de alterar la lipólisis en el tejido adiposo.

Métodos: Se expuso células HepG2 a cinacalcet 2 μM o vehículo (control) por 16 horas, posteriormente las células se lavaron y reemplazaron con medio fresco (libre de fármaco) e incubaron por 24 horas, luego de lo cual se recuperó el medio condicionado (Mco post cinacalcet o control). Se extrajeron adipocitos maduros de explantes de tejido adiposo visceral de donantes obesos ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) y se incubaron por 3 horas con el Mco post cinacalcet o control. Se recuperó el Mco y

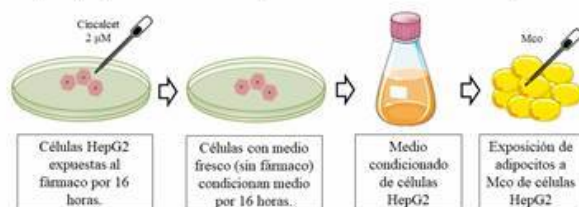


Figura 1. Diagrama metodología

se evaluó la lipólisis a través de la determinación de glicerol liberado al medio por método colorimétrico. Los donantes se dividieron en grupos definidos por la mediana de IMC, índice de adiposidad visceral (VAI) y modelo homeostático de insulino resistencia (HOMA-IR) y se comparó la respuesta al tratamiento de Mco. La metodología se ilustra en la figura 1.

Resultados: Se observó una tendencia al aumento en la lipólisis de los donantes cuyos valores de IMC, VAI y HOMA-IR se encuentran por debajo de la mediana, sin cambios para los donantes con valores por sobre la mediana (Figura 2). Adicionalmente, se muestra una diferencia significativa en la lipólisis de los donantes separados según mediana de IMC y VAI.

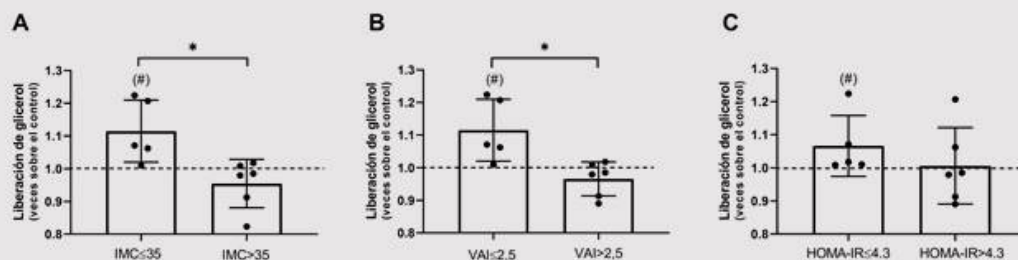


Figura 2. Liberación de glicerol por TA expuesto a Mco de células HepG2 pre-tratadas con cinacalcet (2 μM , 16 h) en individuos clasificados según mediana de A) IMC, B) VAI y C) HOMA-IR. Cada punto representa un donante de TAV. Valores normalizados por el control (Mco de células HepG2 tratadas con vehículo, línea punteada). * $p < 0,05$: diferencia entre grupos separados por mediana (prueba de Mann Whitney). # $p < 0,05$ y (#) $0,05 \leq p < 1$ (tendencia): comparación de cada subgrupo con su respectivo control (línea punteada), prueba de Wilcoxon para una muestra. Barras: promedio \pm DS.

Conclusiones: la activación de CaSR en células hepáticas podría jugar un rol relevante elevando la lipólisis de TA de individuos obesos. Dadas las condiciones fisiopatológicas extremas esperables, la lipólisis basal de los donantes con valores por sobre la mediana de IMC, VAI y HOMA-IR, podría estar basalmente elevada, por lo que no sería estimulable por ambientes inflamatorios externos.

Referencias: (1) Longo M, et al. Int J Mol Sci. 2019;20(9):2358. (2) Meex RCR, et al. Nat Rev Endocrinol. 2017;13(9):509-520. (3) Villarreal P, et al. Arch. Biochem. Biophys. 2016;607:47-54.

Agradecimientos: Proyecto Enlace ENL 18/19, VID Universidad de Chile. Dra. Mariana Cifuentes Köster