

Análisis de la expresión de sensores metabólicos y mediadores de inflamación en el cerebro de animales con obesidad genética expuestos al activador de Adiponectina NP-1

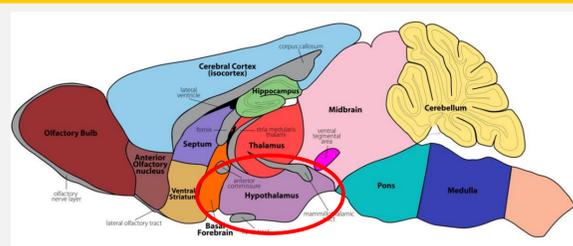
Pacheco Sánchez, Beatriz (1), Decara, Juan (1), Serrano, Antonia (1), Cahuana Macedo, Gladys Margot (2), Rodríguez de Fonseca, Fernando (1,*)

(1)UGC Salud Mental, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Hospital Universitario Regional de Málaga, Avda. Carlos Haya 82, Pabellón de Gobierno, 29010, Málaga, España.
(2)Departamento de Biología Molecular e Ingeniería Bioquímica, Universidad Pablo de Olavide, Sevilla, España.

Introducción

Las estrategias de tratamiento farmacológico desarrolladas recientemente para tratar la obesidad, se han centrado en reguladores metabólicos periféricos, como las hormonas adiponectina y leptina, procedentes de órganos metabólicamente relevantes como el tejido adiposo. La adiponectina es capaz de reducir tanto la ingesta de alimentos como el peso corporal a través de su acción sobre el hipotálamo y acciones concertadas sobre la sensibilidad a la glucosa e insulina y la oxidación de los ácidos grasos en los tejidos periféricos. Además, diversos estudios in vitro han demostrado que la adiponectina atenúa la inflamación en células endoteliales, musculares y macrófagos (1). A su vez, la leptina actúa de forma sinérgica con la adiponectina en la regulación del equilibrio energético, inhibiendo la ingesta de alimentos y siendo sus niveles regulados en el hipotálamo a través del sistema endocannabinoide y los péptidos NPY / AgRP, POMC y Orexinas (2). Por tanto, la restauración de los niveles normales de adiponectina puede considerarse una buena opción clínica para el tratamiento de la obesidad. Recientemente, se ha descrito un nuevo fármaco derivado de tiazol denominado NP-1, el cuál es un activador del promotor de adiponectina capaz de promover la liberación de Adiponectina (3).

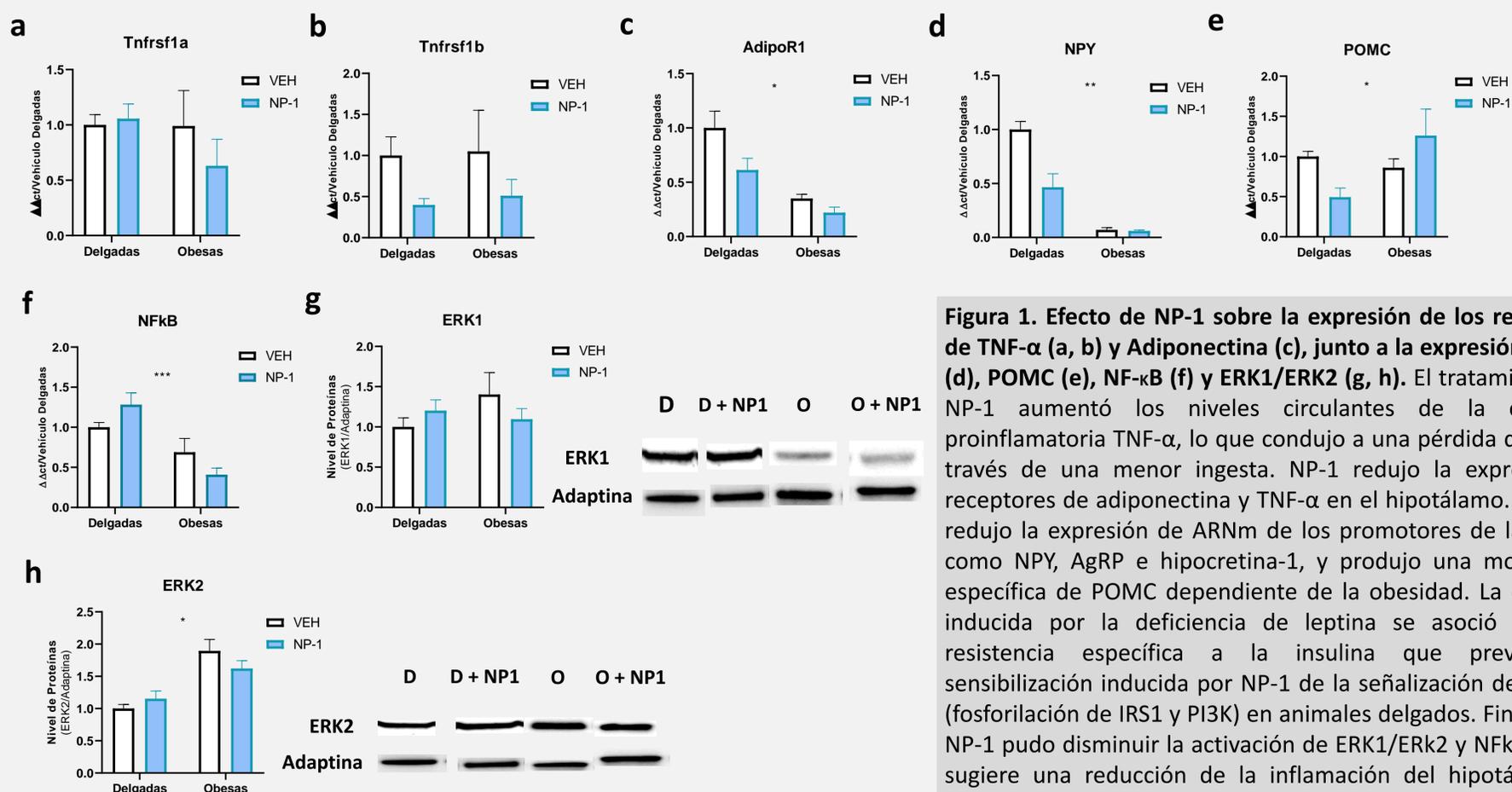
Metodología



Se estudiaron los efectos de NP-1 en el hipotálamo de ratas Zucker delgadas (Fa / -) y obesas (fa/fa), deficientes en señalización de leptina, después de una exposición de 15 días al tratamiento vehículo o NP-1 (5 mg / kg i.p.). Se extrajeron y congelaron los cerebros, y se diseccionó el hipotálamo bilateralmente de una sección coronal, siguiendo el atlas de roedores de Paxinos (+5,70 mm a -3,30 mm desde bregma). Se realizó extracción de proteína del tejido obtenido para analizarlo mediante Western Blot, y se aisló el ARN para determinar la expresión génica mediante RT-qPCR.

- **Sensores del metabolismo energético y del apetito:** NPY/AgRP, Orexinas, Péptidos Opioides, CB1, POMC.
- **Sensores del metabolismo de la glucosa mediado por la insulina:** IRS-1, PI3K, AKT, AMPK, GSK3.
- **Marcadores de la inflamación:** TNF- α , NF- κ B, GFAP, IBA1, CB2.

Resultados



*Los niveles de RNAm y expresión proteica se analizaron utilizando ANOVA bidireccional (tratamiento y genotipo) y una prueba post hoc de Tukey para comparaciones múltiples. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ y *** $P < 0.001$ denotan diferencias significativas en comparación con el grupo tratado con NP-1 (NP-1).

Bibliografía

- (1) Kadowaki, T. & Yamauchi, T. (2005). "Adiponectin and adiponectin receptors," *Endocr. Rev.*, 26(3): 439–451.
- (2) Chan, J.L., & Mantzoros, C.S. (2005). Role of leptin in energy-deprivation states: normal human physiology and clinical implications for hypothalamic amenorrhoea and anorexia nervosa. (2) *Lancet*, 366(9479): 74–85.
- (3) Decara, J., Serrano, A., Pavón, F. J., Rivera, P., Arco, R., et al. (2018). The adiponectin promoter activator NP-1 induces high levels of circulating TNF α and weight loss in obese (fa/fa) Zucker rats. *Scientific Reports*, 8:9858.