



Fundació
La Marató de TV3

22è SIMPOSIUM
Diabetis i Obesitat



EL GLUCOGEN HEPÀTIC, UNA NOVA DIANA PER TRACTAR LA DIABETIS I L'OBESITAT

Joan J. Guinovart Cirera

IRBB Institut Recerca Biomèdica de Barcelona

1. Resum

Antecedents

L'obesitat és el resultat d'un desequilibri prolongat entre la ingesta d'energia i la despesa energètica. La regulació de la ingesta emergeix com un enfocament plausible per reduir l'impacte d'aquesta condició patològica. Es va proposar que el glucogen hepàtic és un factor clau en la regulació de la ingesta d'aliments.

Hipòtesi

Proposem que l'augment dels dipòsits de glucogen hepàtic en la diabetis i l'obesitat pot contribuir a la disminució de la gana gràcies al manteniment de l'estat energètic del fetge. La nostra hipòtesi és que aquest efecte el provoquen senyals del fetge que són transportats al cervell per neurones sensorials vagals i que la modulació dels nivells de glucogen hepàtic és una estratègia factible per tractar la diabetis i l'obesitat.

Metodologia

Hem generat ratolins transgènics que sobreexpressen PTG (*protein targeting to glycogen*) amb nivells incrementats de glucogen hepàtic. Els hem creuat amb diversos models de ratolí de diabetis i obesitat, i hem estudiat els animals resultants. Hem analitzat si els dipòsits de glucogen hepàtic mantenen l'estat energètic del fetge, milloren l'estat diabètic i disminueixen la ingesta d'aliments. Hem realitzat una vagotomia de la branca hepàtica en ratolins que acumulen glucogen hepàtic.

Resultats

L'acumulació de glucogen hepàtic regula l'homeòstasi de la glucosa i la ingesta d'aliments en models de diabetis i obesitat. La regulació de la ingesta d'aliments i de l'homeòstasi de la glucosa per part del glucogen hepàtic depèn de la branca hepàtica del nervi vague. A més, l'augment del glucogen hepàtic manté l'estat d'energia hepàtica en la diabetis, dejuni i exercici.

Conclusions

Proposem que el contingut de glucogen hepàtic es consideri una diana potencial per a la manipulació farmacològica de la diabetis i l'obesitat.

2. Resultats

1. L'acumulació de glucogen al fetge en models de ratolí de diabetis i obesitat (db/db i Akita) millora l'estat diabètic i regula la ingesta d'aliments

La deposició de glucogen al fetge es veu afectada en ratolins db/db en comparació amb ratolins sans. Vam creuar aquests animals amb ratolins que sobreexpressaven PTG (*protein targeting to glycogen*). Els ratolins db/db-PTG van mostrar un augment del contingut de glucogen hepàtic i una menor ingesta d'aliments en comparació amb els ratolins db/db. L'efecte resultant va ser un pes corporal més baix. La disminució del pes corporal en animals db/db-PTG va correspondre a una disminució de la massa grassa. La massa magra va ser significativament inferior en els dos genotips diabètics en comparació amb els ratolins control. Els nivells de glucosa en sang en ratolins db/db van ser significativament superiors als de ratolins sans, i l'augment dels nivells de glucogen al fetge (ratolins db/db-PTG) va millorar la hiperglucèmia. La insulina plasmàtica va augmentar significativament en els dos genotips diabètics.

Els ratolins Akita, un model diabètic genètic no obès, es caracteritzen per hiperglucèmia, hipoinsulinèmia i hiperfàgia. Els ratolins Akita-PTG van mostrar un augment del contingut de glucogen hepàtic, una reducció de la ingesta d'aliments, un augment del pes corporal i una hiperglucèmia reduïda en comparació amb els ratolins Akita. Els nivells d'insulina plasmàtica van ser similars en ratolins Akita i Akita-PTG. L'augment del pes corporal en ratolins Akita-PTG es va correspondre amb un augment de la massa magra. La massa grassa es va reduir significativament en els dos genotips diabètics. Els ratolins Akita-PTG van mostrar una disminució significativa del consum d'aigua i de la producció d'orina en comparació amb els ratolins Akita, tot i que aquestes dues variables van ser notablement superiors a les dels ratolins no diabètics. En conclusió, un augment del glucogen hepàtic en dos models de ratolins diabètics va revertir la hiperglucèmia i va disminuir la hiperfàgia.

2. El manteniment del glucogen hepàtic preserva l'estat energètic dels ratolins

El contingut d'ATP hepàtic va ser significativament inferior en ratolins db/db i Akita en comparació amb ratolins sans. Sorprenentment, els ratolins db/db-PTG i Akita-PTG van mantenir un estat d'energia hepàtica similar al dels animals sans. El dejuni és una manera més eficaç de reduir l'ATP hepàtic i els animals que sobreexpressen PTG mantenen nivells més alts d'ATP al fetge en dejú. Els ratolins PTG i del grup control van

ser alimentats *ad libitum* o en dejú durant 36 hores. En dejú, els ratolins PTG van conservar importants dipòsits de glucogen hepàtic i van mantenir l'estat d'energia hepàtica. L'exercici físic també provoca una caiguda de l'ATP hepàtic. La concentració d'ATP del fetge va disminuir i la concentració d'AMP va augmentar en els ratolins control després de fer exercici. De manera notable, els nivells d'ATP i AMP de ratolins PTG alimentats i en dejú que feien exercici es van mantenir a nivells similars als dels ratolins sedentaris alimentats. En conjunt, els nostres resultats mostren que el glucogen hepàtic conserva l'estat energètic en diverses condicions d'esgotament de l'ATP. A més, vam demostrar que el glucogen hepàtic controla la sensibilitat a la insulina, la gluconeogènesi, el metabolisme dels lípids i la cetogènesi després de la privació de nutrients.

3. Els efectes del glucogen hepàtic són mediats pel nervi vague

Vam realitzar una vagotomia de branca hepàtica (VHB) en ratolins que sobreexpressen PTG (*protein targeting to glycogen*) al fetge. Una setmana després de l'operació, els ratolins van rebre una dieta rica en greixos (HFD) durant deu setmanes. La VHB no va alterar els nivells de glucogen o ATP del fetge, cosa que indica que aquest procediment no interfereix en el balanç energètic hepàtic. No obstant això, la VHB va revertir l'efecte de l'acumulació de glucogen sobre la ingesta d'aliments. En ratolins control, la VHB va provocar una reducció significativa del pes corporal sense canvis en la ingesta d'aliments. En línia amb la reducció del pes corporal, aquests animals van mostrar una disminució del dipòsit de greixos, la mida dels adipòcits i els nivells d'insulina i leptina, juntament amb un augment de la despesa energètica. Els ratolins PTG van mostrar un augment de la despesa energètica i l'oxidació de la glucosa, i aquestes diferències van ser abolides quan aquests animals van ser sotmesos a la VHB. A més, els ratolins PTG van mostrar una millora en la intolerància a la glucosa induïda per HFD, i aquest efecte va ser suprimit pel VHB. Aquests resultats demostren que la regulació de la ingesta d'aliments i de l'homeòstasi de la glucosa per part del glucogen hepàtic depèn de la branca hepàtica del nervi vague.

3. Rellevància i possibles implicacions futures

Els nostres resultats destaquen la importància del manteniment del glucogen hepàtic per al control de la glucosa en sang i la gana. Des d'un punt de vista pràctic, obren la possibilitat d'utilitzar la glucogen sintasa hepàtica com a diana terapèutica. Per a això, cal sintetitzar nous activadors específics d'aquesta isoforma i fer els assajos clínics corresponents. Una altra aplicació molt més immediata seria la nutricional.

L'extrapolació dels nostres resultats suggereix que les pautes nutricionals dirigides a augmentar els nivells de glucogen hepàtic podrien tenir efectes positius sobre la gana i el control de la glucosa en sang.

4. Bibliografia científica generada

López-Soldado I, Fuentes-Romero R, Duran J, Guinovart JJ.

Effects of hepatic glycogen on food intake and glucose homeostasis are mediated by the vagus nerve in mice.

Diabetologia 2017;60(6):1076-1083.

López-Soldado I, Bertini A, Adrover A, Duran J, Guinovart JJ.

Maintenance of liver glycogen during long-term fasting preserves energy state in mice.

FEBS Lett 2020 Mar 11. Doi 10.1002/1873-3468.13770.

López-Soldado I, Guinovart JJ, Duran J.

Increasing hepatic glycogen moderates the diabetic phenotype in insulin-deficient Akita mice.

J.Biol.Chem. 2021. doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100498.