



LA SOBRECÀRREGA DE COSSOS LIPÍDICS PROMOU LA PATOGENESI I LA PROGRESSIÓ DE LA DIABETIS TIPUS 2: IDENTIFICACIÓ DE NOVES DIANES TERAPÈUTIQUES I APLICACIÓ DE TERÀPIES MILLORADES

Albert Pol Sorolla

IDIBAPS Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer

1. Resum

L'acumulació intracel·lular de greix en teixits perifèrics, com el múscul i el fetge, és el segell cel·lular més evident de l'obesitat i la diabetis *mellitus* de tipus 2 (diabetis tipus 2). Tot i que aquesta condició es descriu habitualment com a «acumulació ectòpica de lípids», aquesta definició no reflecteix la complexitat cel·lular i el cost fisiològic del desordre. L'òrgànul encarregat d'emmagatzemar el greix a totes les cèl·lules s'anomena *cos lipídic*. Els cossos lipídics no són només acumulacions de greix, sinó òrgànuls dinàmics que funcionen en una gran varietat de processos cel·lulars clau. La sobrecàrrega o disfunció dels cossos lipídics (que es produeixen durant l'obesitat) desencadena una resposta cel·lular complexa que finalment podria conduir i contribuir a l'aparició de la resistència a la insulina i a la diabetis tipus 2.

Sorprenentment, tot i que cada vegada és més evident que la disfunció o sobrecàrrega de cossos lipídics intervé en la progressió de la resistència a la insulina, l'alleugeriment de la disfunció de l'òrgànul s'ha negligit en gran manera per les teràpies existents. De fet, la diabetis tipus 2 s'entén actualment com una patologia relacionada amb la glucosa i, per tant, la seva gestió clínica s'orienta exclusivament a reduir la glucèmia. En canvi, s'ha fet poc esforç per reduir simultàniament la dislipidèmia intracel·lular o, dit d'una altra manera, estimular un consum controlat de cossos lipídics per disminuir la sobrecàrrega, la lipotoxicitat i el dany cel·lular provocat pel mal funcionament de l'òrgànul. Aquesta estratègia complementària podria revertir algunes de les causes fonamentals de la diabetis tipus 2 i podria ser crucial per fer un salt qualitatiu en el tractament de la malaltia.

2. Resultats

Després de valorar diferents aproximacions experimentals, rutes metabòliques i molècules per modular aquestes rutes amb l'objectiu de reduir l'acumulació intracel·lular de greix, es va decidir estimular el consum mitocondrial d'àcids grassos mitjançant una molècula que pertany a la família dels furans. Aquesta molècula hauria de funcionar com un inhibidor de

l'enzim clau en la síntesi de lípids i el principal inhibidor del consum de greixos per part dels mitocondris.

Estudis en cultius cel·lulars van evidenciar l'efectivitat d'aquesta molècula a l'hora de reduir l'acumulació intracel·lular de greixos i, encara més important, la toxicitat associada amb l'excés de greixos saturats. Estudis en ratolins alimentats amb dietes riques en greixos van demostrar que aquest furà no només redueix el pes dels animals, l'acumulació de greix en teixit adipós, múscul i fetge, sinó que també redueix significativament el dany hepàtic i la progressió de la resistència a la insulina i la diabetis tipus 2 associades amb la obesitat.

3. Rellevància i possibles implicacions futures

El projecte inicial tenia l'objectiu marcadament bàsic d'identificar noves dianes terapèutiques per implementar els tractaments actuals de la resistència a la insulina i la diabetis tipus 2. Els resultats obtinguts en aquest projecte demostren, per primera vegada, que tractaments farmacològics encaminats a potenciar el consum dels cossos lipídics representen una estratègia excel·lent. Els nostres estudis així ho demostren en cèl·lules en cultiu, cultius primaris i ratolins sotmesos a dietes grasses. No hem observat cap efecte advers dels tractaments proposats en animals d'experimentació. La reducció del pes i de la resistència a la insulina s'ha observat al cap de tan sols sis setmanes i en ratolins que ja eren obesos, fins i tot mantenint les dietes grasses. Un cop caracteritzada aquesta nova diana, una segona etapa del projecte hauria de permetre explorar la possibilitat d'aplicar aquests fàrmacs i d'altres de similars a la pràctica clínica.

4. Bibliografia científica generada

El finançament de La Marató ha estat reconegut a les publicacions científiques següents:

1. Bosch M, **Pol A**, et al.

Mammalian lipid droplets are innate immune hubs integrating cell metabolism and host defense.

Science. 2020 Oct 16;370(6514):eaay8085.

2. Bosch M, Parton RG, **Pol A**.

Lipid droplets, bioenergetic fluxes, and metabolic flexibility.

Semin Cell Dev Biol. 2020 Mar 4:S1084-9521(19)30052-7.

3. **Pol A**, Morales-Paytuví F, Bosch M, Parton RG.

Non-caveolar caveolins - duties outside the caves.

J Cell Sci. 2020 May 11;133(9):jcs241562.

4. Parton RG, Bosch M, Steiner B, **Pol A**.

Novel contact sites between lipid droplets, early endosomes, and the endoplasmic reticulum.

Journal of Lipid Research 2020. Nov;61(11):1364. doi: 10.1194/jlr.ILR120000876.