



Fundació
La Marató de TV3

22è SIMPOSIUM
Diabetis i Obesitat



ACTIVACIÓ DEL TEIXIT ADIPÓS MARRÓ I REDUCCIÓ DE LA INGESTA MITJANÇANT LA MODULACIÓ DE LA CARNITINA PALMITOÏLTRANSFERASA 1 PER LLUITAR CONTRA L'OBESITAT

Dolors Serra Cucurull

Facultat de Farmàcia - Universitat de Barcelona

Núria Casals Ferré

Facultat Medicina i Ciències de la Salut - Universitat Internacional de Catalunya

1. Resum

L'obesitat es caracteritza per una desregulació entre la ingesta d'aliments i la despesa energètica. El teixit adipós marró (TAM) i l'hipotàlem ventromedial (VMH) han sorgit com a reguladors importants de la despesa energètica en l'obesitat a través del control de la termogènesi i la ingesta d'aliments, respectivament. Curiosament, la termogènesi del TAM es redueix en humans obesos i amb diabetis. La carnitina palmitoiltransferasa 1A (CPT1A) i CPT1C participen en el control de l'homeòstasi energètica. Si bé CPT1A és l'enzim clau en l'oxidació d'àcids grassos (OAG), CPT1C té una activitat catalítica residual i encara es desconeix quin paper té en el control de la termogènesi del TAM. El nostre objectiu principal va ser trobar noves vies per reduir l'obesitat a través de la modulació dels enzims CPT1 en TAM o en VMH mitjançant: (a) l'augment perifèric de l'OAG al TAM i (b) la reducció central de la ingesta d'aliments i l'activació de la termogènesi del TAM.

Els nostres resultats va mostrar que l'augment d'OAG mitjançant la sobreexpressió de la forma mutada permanentment activa de CPT1A (CPT1AM) al TAM interescapular de ratolins tractats amb NCD o HFD va ser capaç de reduir el pes corporal i els nivells de glucosa en sang en comparació amb els ratolins control HFD. A nivell central, hem observat que: (a) la deleció de CPT1A específicament en neurones AgRP de l'hipotàlem de ratolins dona com a resultat un fenotip prim amb una termogènesi augmentada i una reducció del pes corporal i la ingesta i (b) CPT1C podria ser un sensor dels nivells de malonil-CoA en VMH que activen la sacietat i la termogènesi del TAM. A més, hem trobat un nou producte (UB-207) que redueix la ingesta d'aliments. En conjunt, els nostres resultats indiquen que les estratègies explorades en aquest projecte podrien ser noves vies per combatre l'obesitat.

2. Resultats

Augment de l'OAG al TAM

Per millorar el poder termogènic del TAM mitjançant un augment en la seva OAG, vam expressar, per primera vegada *in vivo*, la forma mutada permanentment activa de l'enzim limitant de l'OAG, CPT1AM. En col·laboració amb la Dra. Fàtima Bosch (UAB), vam generar AAV que expressaven l'enzim CPT1AM sota el promotor UCP1 per dirigir

l'expressió específicament a TAM (AAV8-UCP1-CPT1AM-WPRE). També hem produït els AAV control (AAV8-UCP1-Null-WPRE). Aquests AAV s'han injectat directament en el TAM interescapular de ratolins tractats amb NCD o HFD. És important destacar que els ratolins que expressaven CPT1AM en HFD van millorar el fenotip obès i van reduir el pes corporal i els nivells de glucosa en sang en comparació amb els ratolins control HFD. No es van observar diferències significatives en la temperatura interescapular mesurada amb una càmera termogràfica. Aquests resultats suggereixen que una millora del poder de cremar greixos del TAM podria ser una bona estratègia per lluitar contra l'obesitat. Alguns d'aquests resultats s'han publicat a *Advanced Science* (2017) i d'altres s'estan preparant actualment per publicar-los.

Reducció de la ingesta i activació de la termogènesi del TAM a nivell central

Per demostrar el paper de CPT1A i CPT1C en l'activació de la sacietat i la termogènesi del TAM i validar-les com a possibles dianes terapèutiques, hem seguit tres estratègies: (1) generació i anàlisi del fenotip d'un model de ratolí amb una deleció de CPT1A específicament en neurones AgRP de l'hipotàlem; (2) estudi del paper de CPT1C com a sensor de malonil-CoA en el VMH en l'activació de la sacietat i la termogènesi del TAM mitjançant ratolins CPT1C KO específics de VMH i ratolins CPT1C KO; (3) disseny i síntesi de nous anàlegs de C75 i etomoxir per provar *in vitro* i *in vivo* el seu efecte com a inhibidors de CPT1A i el seu ús com a potencials fàrmacs antiobesitat.

Hem trobat el següent:

1) La deleció de CPT1A en les neurones AgRP de l'hipotàlem dona com a resultat un fenotip prim. Tant els mascles com les femelles van mostrar un pes corporal reduït, una termogènesi del TAM augmentada i una reducció important dels teixits adiposos. Mentre que els mascles van mostrar una reducció en la ingesta d'aliments, les femelles no van mostrar cap canvi, cosa que suggereix un dimorfisme sexual. Tots aquests resultats confirmen que CPT1A podria ser una diana terapèutica per combatre l'obesitat. Alguns d'aquests resultats s'han publicat a *Molecular Neurobiology* (2018) i a *Biochemical Pharmacology* (2018, una revisió) i d'altres s'estan preparant actualment per a la seva publicació.

2) Hem demostrat que CPT1C actua com a sensor de malonil-CoA en el VMN de l'hipotàlem activant la termogènesi (publicat a *Molecular Metabolism*, 2019). A més,

també hem elucidat els mecanismes moleculars que involucren la CPT1C en el control de la termogènesi del TAM (publicat a *Journal of Lipid Research*, 2019, i *British Journal Pharmacology*, 2021).

3) Hem sintetitzat i analitzat sis nous productes derivats d'etomoxir i tots van mostrar menor efecte inhibidor de CPT1A que l'etomoxir. No obstant això, hem trobat que dos productes derivats de C75 (UB183 i UB207) van mostrar més efecte inhibidor de CPT1A que C75. L'anàlisi *in vivo* mitjançant la injecció ICV del producte UB207 en ratolins va mostrar una reducció en la ingesta. Aquests resultats són esperançadors per determinar la seva aplicabilitat com a futurs fàrmacs contra l'obesitat.

3. Rellevància i possibles implicacions futures

Hem confirmat *in vivo* en ratolins que l'activació del poder de cremar greixos del TAM via la sobreexpressió de CPT1AM podria ser una nova estratègia per lluitar contra l'obesitat. A nivell central en ratolins, hem demostrat que CPT1A i CPT1C en l'hipotàlem podrien ser dianes potencials per activar la termogènesi i reduir la ingesta i el pes corporal. A més, el producte UB207 s'ha provat en ratolins amb un efecte important en la reducció de la ingesta. Si els següents experiments sobre la seva toxicitat són positius, aquest producte podria ser un fàrmac nou i interessant contra l'obesitat amb una possible aplicació en teràpia humana en el tractament de l'obesitat i el sobrepès.

4. Bibliografia científica generada

1. Calderón-Domínguez M, Alcalá M, Sebastián D, Zorzano A, Viana M, Serra D, Herrero L.

Brown adipose tissue bioenergetics: a new methodological approach.

Advanced Science, 2017. 4(4): 1600274. IF = 9.034. Q1.

Published in 37 media. The work received the Ángel Herrera Award (XXI Edition) to the best research work in experimental sciences. Fundación Universitaria San Pablo CEU. Journal's cover selected.

- 2.** Mir JF, Zagmutt S, Lichtenstein MP, García-Villoria J, Weber M, Gracia A, Fabriàs G, Casas J, López M, Casals N, Ribes A, Suñol C, Herrero L, Serra D.
Ghrelin causes a decline in GABA release by reducing fatty acid oxidation in cortex.
Molecular Neurobiology, 2018. 55:7216-28. IF=5.076. Q1.
- 3.** Zagmutt S, Mera P, Soler-Vázquez MC, Herrero L, Serra D.
Targeting AgRP neurons to maintain energy balance: lessons from animal models.
Biochemical Pharmacology, 2018. 155: 224-32. Review. IF=4.235. Q1.
- 4.** Rodríguez-Rodríguez R,* Miralpeix C, Fosch A, Pozo M, Calderón-Domínguez, M, Perpinyà X, Vellvehí M, López M, Herrero L, Serra D, Casals N.* (* Co-corresponding authors.)
CPT1C in the ventromedial nucleus of the hypothalamus is necessary for brown fat thermogenesis activation in obesity.
Molecular Metabolism, 2018. pii: S2212-8778(18)30935-9. IF=6.291. Q1.
- 5.** Alcalá M, Calderón-Domínguez M, Serra D,* Herrero L,* Viana M.* (* Co-corresponding authors.)
Mechanisms of impaired brown adipose tissue recruitment in obesity.
Frontiers in Physiology-Integrative Physiology, 2019. 10:94. Review. IF=3.394. Q1.
- 6.** Miralpeix C, Fosch A, Casas J, Baena M, Herrero L, Serra D, Rodríguez-Rodríguez R,* Casals N.* (* Co-corresponding authors.)
Hypothalamic endocannabinoids inversely correlate with the development of diet-induced obesity in male and female mice.
Journal of Lipid Research, 2019. 60:1260-69. IF=4.505. Q1.
- 7.** Bastías-Pérez M, Zagmutt S, Soler-Vázquez MC, Serra D,* Mera P,* Herrero L.* (* Co-corresponding authors)
Impact of adaptive thermogenesis in mice on the treatment of obesity
Cells, 2020. 9, 316; Review. IF=4.366. Q2.
- 8.** Alcalá M, Herrero L, Serra D, Viana M.*
Brown adipose tissue in obesity and diabetes.

e-book: Faintuch J., Faintuch S. (eds) Obesity and Diabetes. Springer, Cham. Springer Nature. 2020, 35-54. https://doi.org/10.1007/978-3-030-53370-0_4.

9. Miralpeix C, Reguera C, Fosch A, Casas M, Lillo J, Navarro G, Franco G, Casas J, Alexander SPH, Casals N,* Rodríguez-Rodríguez R.*

CPT1C negatively regulates the endocannabinoid hydrolase ABHD6 depending on nutritional status.

Br J Pharmacol. 2021. En premsa. IF=7.730. D1.

Tesis doctorals

1. Sebastián Zagmutt

Role of hypothalamic CPT1A in the control of food intake in obesity.

Excel·lent *cum laude*.

Universitat de Barcelona, 2020.

Direcció: Dolors Serra i Laura Herrero.

2. Cristina Miralpeix Monclus

CPT1C and endocannabinoids as hypothalamic players in early stages of obesity development. Excel·lent cum laude.

Universitat Internacional de Catalunya, 2019.

Direcció: Núria Casals i Rosalía Rodríguez.

3. Maria Casas Prat

CPT1C-dependent regulation of GluA1 trafficking under metabolic stress.

Menció internacional.

Universitat Internacional de Catalunya, 2019.

Direcció: Núria Casals i Rut Fadó.

4. Marta Palomo Guerrero

Papel de CPT1C en el desarrollo axonal y en el transporte de los endosomas tardíos.

Menció internacional.

Universitat Internacional de Catalunya, 2018.

Direcció: Núria Casals.