

83. EFECTO DEL EJERCICIO FÍSICO EN LA MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y EL DESARROLLO DE SÍNDROME METABÓLICO Y NAFLD EN UN MODELO *IN VIVO* DE OBESIDAD TEMPRANA

S. Carbajo-Pescador^a, D. Porras^a, S. Martínez-Flórez^a, M.V. García-Mediavilla^{a,b}, M.J. Cuevas^a, J.L. Mauriz^{a,b}, E. Nistal^{a,c}, J. González-Gallego^{a,b} y S. Sánchez-Campos^{a,b}

^aInstituto de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

^cServicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de León.

Introducción: La obesidad infantil representa uno de los principales problemas de salud pública, y se asocia al desarrollo de síndrome metabólico, hígado graso no alcohólico (NAFLD) y alteraciones de la microbiota intestinal. Esta descrita la capacidad del ejercicio físico en el tratamiento de distintas patologías como la obesidad y el síndrome metabólico asociado, siendo capaz de modular la microbiota intestinal.

Objetivos: Investigar el efecto del ejercicio físico sobre la microbiota intestinal y el estado metabólico en un modelo *in vivo* de obesidad temprana, síndrome metabólico y NAFLD.

Métodos: Ratas Wistar machos de 21 días fueron alimentadas con dieta control (C) o rica en grasa (HFD) durante 6 semanas, realizando a continuación un protocolo de entrenamiento interválico de alta intensidad durante 5 semanas. Se monitorizaron las variaciones en el peso corporal y en los parámetros bioquímicos asociados con el síndrome metabólico. Se analizó la expresión de genes implicados en lipogénesis, inflamación y estrés oxidativo mediante RT-qPCR, así como la concentración total de bacterias y la relación firmicutes/bacteroidetes en muestras fecales, mediante qPCR.

Resultados: HFD incrementó la ganancia de peso corporal, la grasa visceral (+15%, +44%, vs C), el desarrollo de esteatosis como principal hallazgo histológico (NAS: 3,4), el daño hepático (AST: +12%; ALT: +45%, LDH: +36%), aumentando los triglicéridos hepáticos (TG: +58%) y la resistencia a la insulina (HOMA-IR: +22%). El incremento del acúmulo intrahepático de lípidos se asoció con una alteración en la expresión de genes relacionados con el metabolismo lipídico (SREBP-1c: +94%; FAT/CD36: +95%; FAS: +57%), acompañado por la activación del eje intestino-hígado, del inflammasoma y el estrés oxidativo (TLR4: +286%; TNF-alfa: +154%; NLRP3: +70%; CYP2E1: +380%, vs C). HFD provocó disbiosis caracterizada por un incremento en la relación firmicutes/bacteroidetes y una menor concentración de bacterias totales. La realización de ejercicio compensó dicha disbiosis. Además, el protocolo de entrenamiento en ratas HFD disminuyó la ganancia de peso corporal (-17%), la resistencia a la insulina (HOMA-IR: -37%), el daño hepático (ALT: -20%) y la esteatosis (-25%), reduciendo los TG hepáticos (-25%), gracias a su capacidad para modular el metabolismo lipogénico (SREBP-1c: -42%; FAT/CD36: -38%; FAS: -27%), reducir la lipotoxicidad subsecuente y mejorar la respuesta inflamatoria inducida por la alteración del eje intestino-hígado (TLR4: -26%; TNF-alfa: -5%; NLRP3: -3%; CYP2E1: -43%, vs HFD).

Conclusiones: Nuestros resultados apoyan el uso de protocolos de ejercicio físico para modular la microbiota intestinal en el tratamiento de la obesidad infantil y el desarrollo del síndrome metabólico y NAFLD, avalando su capacidad antiinflamatoria, moduladora del metabolismo lipídico y prebiótica.

Con el apoyo de LE063U16 (FEDER) y GRS1428/A/16. CIBERehd es financiado por el Instituto de Salud Carlos III (España).

84. INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL EN EHGNA: ESTUDIO GENÉTICO Y FUNCIONAL DE FGF-21

R. Gallego-Durán^{a,b}, F. Martín-Bermudo^c, J. Ampuero^{a,b}, J.A. del Campo^d, H. Pastor-Ramírez^{a,b}, M.J. Pareja^e, A. Gil-Gómez^{a,b}, Á. Rojas^{a,b}, M.C. Rico^{a,b}, R. Millán^{a,b}, R. Montero-Vallejo^{a,b}, L. Álvarez-Amor^c, A. Rojas^c, M.T. Arias-Loste^f, J. Abad^g, R. Muñoz^{a,b}, J.L. Calleja^g, R.J. Andrade^h, J. Crespo^f, C. García-Monzónⁱ y M. Romero-Gómez^{a,b}

^aInstituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla. ^bUGC Enfermedades Digestivas y CIBERehd, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ^cStem Cell Unit, Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER), Sevilla. ^dUGC de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla.

^eUnidad de Anatomía Patológica, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva. ^fServicio de Gastroenterología y Hepatología, IDIVAL, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ^gUGC de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid. ^hUGC de Enfermedades Digestivas y CIBERehd, IBIMA, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. ⁱUGC de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Santa Cristina, Madrid.

Introducción y objetivos: El factor de crecimiento de fibroblasto 21 (FGF21) juega un papel central en la homeostasis glucídica y lipídica, actuando como un potente activador de la toma de glucosa. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar el papel de FGF21 en la enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica (EGHNA).

Métodos: Este estudio incluyó: (i) Evaluación de la expresión de FGF21 en hígado de pacientes (n = 20, 10/20 NASH, 10/20 esteatosis simple) y en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) (n = 30) (ii) Evaluación de FGF21 circulante en suero de 38 pacientes (n = 38, 19/38 NASH, 19/38 esteatosis simple) (iii) Análisis de un polimorfismo de nucleótido simple (SNP) localizado en el gen FGF21 (rs838133) en 225 pacientes, así como del SNP localizado en PNPLA3 (rs838409). La evaluación de daño hepático se realizó mediante Kleiner, analizando la fibrosis y el NAS score. La fibrosis significativa (F2-F3-F4) se evaluó de forma semicuantitativa (iv) Evaluación de acumulación intrahepática de fgf21 por inmunohistoquímica en un modelo de ratón C57BL/6J con dieta rica en grasa y deficiente en metionina y colina (HFD-MCD).

Resultados: (i) La expresión hepática de FGF21 se encontró sobre-expresada en NASH (3,45±4,0) vs esteatosis simple (0,63±0,90). Además, estaba asociada al índice de masa corporal (n = 0,75; p = 0,004) y a los valores de HOMA-IR (r = 0,79, p = 0,001). No se detectaron productos de PCR en PBMC (ii) Los pacientes con NASH (2,17 ± 0,77 vs 1,55 ± 0,79; p = 0,025) y degeneración balonzante (2,30 ± 0,71 vs 1,69 ± 0,76; p = 0,045) mostraron niveles incrementados de FGF21 en suero. Los niveles de FGF21 correlacionaron significativamente con la puntuación NAS Score (r = 0,364, n = 37, p = 0,027). Ningún paciente presentó niveles de FGF21 por debajo del límite de cuantificación (iii) Tras el estudio multivariado, las variables asociadas de manera independiente con la fibrosis significativa fueron: Alelo A del SNP rs838133 de FGF21 [OR 3,91 (IC95% 1,09-14,06); p = 0,006]; edad [OR 1,07 (IC95% 1,03-1,11); p = 0,001]; diabetes mellitus tipo 2 [OR 4,08 (IC95% 1,51-10,97); p = 0,005] y finalmente la ALT [OR 1,03 (IC95% 1,01-1,04); p = 0,000]. El AUROC obtenida para la predicción de fibrosis significativa fue de 0,89 [IC95% CI 0,85-0,95] (iv) Los niveles de expresión proteicos de fgf21 analizados por inmunohistoquímica se encontraron incrementados en hígados de ratones HFD-MCD vs controles (p < 0,001).

Conclusiones: La expresión del gen de FGF21, tanto a nivel hepático como circulante, se encontró incrementada en pacientes con NASH. Ser portador del genotipo AA de FGF21 confiere susceptibilidad al desarrollo de fibrosis significativa, así como portar el