



Figura. A) Composición microbiana relativa intestinal de los animales incluidos en el estudio. B) Alfa-diversidad, estimada por los índices Chao1, Shannon y Simpson.

## Enfermedad hepática por depósito de grasa

### 65. EL ANTIRRETROVIRAL RILPIVIRINA REDUCE EL DAÑO HEPÁTICO EN UN MODELO NUTRICIONAL DE EHGNA A TRAVÉS DE LA ACTIVACIÓN DEL EJE IL6/IL22-STAT3-P53 EN CÉLULAS ESTRELLADAS

A. Martí-Rodrigo<sup>a</sup>, F. Alegre<sup>a,b</sup>, M. Polo<sup>a,b</sup>, A.B. Moragrega<sup>a</sup>, N. Apostolova<sup>a,c</sup>, J.V. Esplugues<sup>a,b,c</sup> y A. Blas-García<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia. <sup>b</sup>FISABIO-Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia. <sup>c</sup>CIBERehd.

**Introducción:** Rilpivirina (RPV) es inhibidor de transcriptasa inversa no análogo de nucleósido ampliamente utilizado en la terapia anti-VIH, cuyo perfil de seguridad no revela toxicidad hepática relevante. La EHGNA y sus complicaciones clínicas directas, esteatohepatitis y fibrosis, afectan en mayor grado a los pacientes con VIH tanto por el efecto directo del virus como del tratamiento anti-retroviral. Uno de los principales procesos implicados en esta patología es la fibrogénesis, la cual se inicia por la activación de las células estrelladas hepáticas (CEHs) en respuesta a estímulos inflamatorios crónicos. El control de la activación de estas células es, por tanto, fundamental en la hepatoprotección, y se ha descrito que el factor transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT-3) juega un papel clave en este proceso induciendo senescencia en las CEHs en respuesta a diversas citoquinas como la IL-6 o la IL-22.

**Objetivos:** Describir el efecto de RPV sobre la aparición y progresión de la EHGNA.

**Métodos:** Se utilizó un modelo nutricional crónico de EHGNA en ratones C57BL/6 tratados diariamente con RPV a dosis clínicamente relevantes. Se utilizaron técnicas histológicas (hematoxilina-eosina y Sirius-Red), bioquímicas (MPO) y moleculares (qPCR y Western-Blot) para describir el efecto de RPV sobre el desarrollo de la patología y los mecanismos moleculares implicados en dicho efecto.

**Resultados:** Respecto a la esteatosis, RPV redujo significativamente tanto la infiltración grasa en el hígado como la síntesis proteica de adipofilina y PPAR $\gamma$ , aumentando a su vez la expresión

génica del receptor 1 de adiponectina (AdipoR1) y de la lipasa PN-PLA3. También se observó una clara disminución de la fibrogénesis, reduciéndose la deposición hepática de colágeno y la expresión génica de diversos marcadores pro-fibrogénicos (Col1A1,  $\alpha$ SMA, TIMP-1, MMP-2 y PAI-1). Por lo que respecta a la inflamación, RPV redujo tanto la actividad enzimática de la MPO como la expresión de marcadores de macrófagos (F4/80) y citoquinas inflamatorias clásicas (TNF $\alpha$  o IL-1 $\beta$ ). La disminución de la expresión génica y síntesis proteica de NLRP3 y caspasa-1 sugieren que este efecto anti-inflamatorio es dependiente del inflamasoma NLRP3. La exploración mecanística (tanto a nivel génico como proteico) reveló la implicación de STAT-3 en el efecto hepatoprotector observado, en respuesta al aumento de expresión de las citoquinas IL-6 y IL-22 (a través de sus receptores hepáticos específicos IL-22R1 y IL-10R2), que concluyó además en un aumento marcado de la expresión génica de SOCS-3 y p53.

**Conclusiones:** Estos datos sugieren que RPV induce senescencia en CEHs a través del eje IL-22/IL-6-STAT-3-SOCS-3-p53 y, como consecuencia, presenta un potencial hepatoprotector no descrito previamente que puede resultar de gran interés en el establecimiento de pautas combinadas en pacientes VIH con especial susceptibilidad hepática.

### 66. EFECTO MODULADOR DE LA QUERCETINA SOBRE LA DISBIOSIS INTESTINAL EN UN MODELO ANIMAL DE NAFLD ASOCIADA A OBESIDAD

D. Porras<sup>a</sup>, M.V. García-Mediavilla<sup>a,b</sup>, E. Nistal<sup>a</sup>, S. Martínez-Flórez<sup>a</sup>, S. Pisonero-Vaquero<sup>a</sup>, F. Jorquera<sup>b,c</sup>, J.L. Olcoz<sup>b,c</sup>, R. Jover<sup>b,d</sup>, J. González-Gallego<sup>a,b</sup> y S. Sánchez-Campos<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Instituto de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León, León.

<sup>b</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades

Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). <sup>c</sup>Departamento de

Gastroenterología, Complejo Asistencial Universitario de León,

León. <sup>d</sup>Unidad de Hepatología Experimental, IIS Hospital La Fe,

Valencia.

**Introducción:** La microbiota intestinal está relacionada con obesidad, síndrome metabólico y con la progresión de la enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD). Recientemente se ha sugerido que la quercetina puede actuar como un potencial agente te-

rapéutico en la NAFLD gracias a su capacidad prebiótica, modulando la composición de la microbiota intestinal.

**Objetivos:** Investigar, en un modelo in vivo de NAFLD, el efecto beneficioso del tratamiento con quercetina sobre la disbiosis, la disfunción de la barrera intestinal y la alteración del eje intestino-hígado inducido por una dieta rica en grasa (HFD).

**Métodos:** Las comunidades bacterianas fueron identificadas por pirosecuenciación del ARNr 16S a partir de las muestras cecales de ratones C57BL/6J alimentados con HFD suplementada con o sin quercetina durante 16 semanas. Se cuantificó la activación de la vía de señalización *toll-like receptor* 4 (TLR-4)-NF- $\kappa$ B, la activación del inflammasoma, la inducción de estrés de retículo endoplásmico, así como la disfunción de la barrera intestinal.

**Resultados:** Los estudios de metagenómica revelaron diferencias a nivel de filo, clase y género entre los ratones HFD y los control, asociándose a la HFD a disbiosis caracterizada por un incremento de la relación *Firmicutes/Bacteroidetes*, de las bacterias Gram-negativo y una menor concentración del contenido total de bacterias. La quercetina fue capaz de modular dicha disbiosis. A nivel de género se observó un incremento significativo del género *Helicobacter* asociado a HFD, revirtiéndose tras el tratamiento con quercetina. La severidad de NAFLD en respuesta a la dieta se relacionó con la relación *Firmicutes/Bacteroidetes* y con la concentración total de bacterias, indicativo de un fenotipo metabólico dependiente de la microbiota intestinal. La disbiosis inducida por HFD se asoció con endotoxemia y disfunción de la barrera intestinal (claudina 1: -59%), provocando la activación de la vía de señalización de TLR-4-NF- $\kappa$ B (p65 nuclear: +112% y p65 citosólico: -33%), acompañada por la activación del inflammasoma (NLRP3: +37% y caspasa 1: +64%) e inducción de estrés de retículo endoplásmico (GRP78: +78% y CHOP: +101%), respecto a control. El tratamiento con quercetina restauró la barrera intestinal (claudina 1: +143%), redujo significativamente la activación de NF- $\kappa$ B (p65 nuclear: -47% y p65 citosólico: +24%), inhibió la sobreexpresión de los componentes del inflammasoma (NLRP3: -48% y caspasa 1: -40%) y de los marcadores de estrés de retículo (GRP78: -37% y CHOP: -21%).

**Conclusiones:** La quercetina es capaz de modular la microbiota intestinal, bloqueando los mecanismos derivados de la disbiosis asociada a NAFLD, mediante una respuesta integrada que involucra sus capacidades antioxidante, antiinflamatoria y prebiótica.

Financiado por BFU2013-48141-R, LEU35U13, LE063U16 (Junta de Castilla y León y Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER)) y GRS 1428/A/16. CIBERehd está financiado por el ISCIII.

## 67. DIAGNÓSTICO Y MONITORIZACIÓN DEL HÍGADO GRASO MEDIANTE MÉTODOS NO INVASIVOS: CORRELACIÓN ENTRE UNA NUEVA HUELLA LIPIDÓMICA EN SUERO Y LA CANTIDAD DE GRASA HEPÁTICA MEDIDA POR RESONANCIA MAGNÉTICA Y POR MÉTODOS BIOQUÍMICOS

R. Jiménez-Agüero<sup>a</sup>, E. Arretxe<sup>b</sup>, I. Martínez-Arranz<sup>b</sup>, L. Bujanda<sup>a,c</sup>, J. Arribas<sup>b</sup>, B. Lanza<sup>b</sup>, M.J. Pareja-Megía<sup>d</sup>, M. Romero-Gómez<sup>c,e</sup>, C. Alonso<sup>b</sup>, M.J. Perugorria<sup>a,c,f</sup>, E. Eizaguirre<sup>a</sup>, M. Krawczyk<sup>f</sup>, F. Lammert<sup>f</sup>, A. Castro<sup>b</sup> y J.M. Banales<sup>a,c,g</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Enfermedades Hepáticas y Gastrointestinales, Instituto de Investigación Sanitaria Bionostia, Hospital Universitario de Donostia (HUD), Universidad del País Vasco (UPV/EHU), San Sebastián. <sup>b</sup>OWL, Derio, Bizkaia. <sup>c</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red en el Área temática de Enfermedades Hepáticas (CIBERehd), Barcelona. <sup>d</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Huelva, Huelva. <sup>e</sup>Unidad de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Virgen Macarena y Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Universidad de Sevilla, Sevilla. <sup>f</sup>Departamento de Medicina II, Universidad de Saarland, Homburg, Alemania. <sup>g</sup>IKERBASQUE, Fundación Vasca para la Ciencia, Bilbao.

**Introducción:** La biopsia hepática ha sido la técnica de referencia para el diagnóstico de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) y la estimación semicuantitativa de la esteatosis. Sin embargo, ésta se ha visto recientemente superada por diversas técnicas no invasivas. Así, estudios previos [Jiménez-Agüero et al. BMC Medicine 2014;12:137] han demostraron que un método de imagen basado en resonancia magnética (multiEco MRI) correlaciona con la medida bioquímica de concentración de triglicéridos en hígado. Además, el abordaje lipidómico utilizado en OWLiver Care<sup>®</sup> permite discriminar entre hígado normal y EHGNA con una seguridad diagnóstica > 0,90.

**Objetivos:** Determinación de una huella lipidómica en suero que correlacione con los valores de fracción grasa hepática obtenidos por multi-eco MRI, y por tanto con la concentración de triglicéridos en hígado, mejorando el diagnóstico de EHGNA por métodos no invasivos.

**Métodos:** Se incluyeron 114 pacientes obesos (IMC > 35). El grado de esteatosis se estimó por biopsia hepática, mientras que la medida de concentración hepática de triglicéridos (mg de triglicéridos/g de tejido hepático) se determinó por el método Folch [Folch J, et al. J Biol Chem 1957;226:497-509]. La cantidad de grasa en hígado también se determinó por multi-eco MRI. El estudio lipidómico se realizó por cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas (UHPLC-MS) de los extractos de metanol y cloroformo/metanol del suero, recogido en la misma fecha de la biopsia y de la determinación del MRI del paciente. Adicionalmente se aplicó el test no invasivo de diagnóstico OWLiver Care<sup>®</sup> (ROC = 0,90; sensibilidad = 0,98; especificidad = 0,78). Estadística: La determinación de una huella lipidómica con alto grado de correlación con los valores de MRI se calculó mediante un modelo de regresión lineal (método forward de selección de variables).

**Resultados:** Existe una huella lipidómica específica en suero, compuesta por 11 metabolitos (9 fosfolípidos y 2 triglicéridos), que correlaciona específicamente con la fracción grasa hepática medida por multi-Eco MRI ( $r = 0,8145$ ;  $p < 0,0001$ ), con la concentración hepática de triglicéridos (valor Folch) ( $r = 0,6879$ ;  $p < 0,0001$ ) y con el grado de esteatosis (estimado por biopsia). La aplicación del método no invasivo de diagnóstico de EHGNA OWLiver Care<sup>®</sup> a estos pacientes dio lugar a una curva ROC = 0,83, validando el test en una cohorte independiente.

**Conclusiones:** La nueva huella lipidómica encontrada correlaciona con la cantidad de grasa hepática determinada por MRI y con la concentración hepática de triglicéridos. Este conjunto de nuevos biomarcadores permite monitorizar los niveles de esteatosis en pacientes obesos mediante un análisis de sangre.

## 68. LOS POLIMORFISMOS DEL GEN FTO RS1421085 T > C Y RS1558902 T > A CONFIEREN UN RIESGO AUMENTADO DE INFLAMACIÓN LOBULILLAR EN LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DE ENFERMEDAD HEPÁTICA POR DEPÓSITO GRASO NO ALCOHÓLICA NO ASOCIADO A OBESIDAD

M.T. Arias-Loste<sup>a,b</sup>, R. Gallego-Durán<sup>a,c</sup>, C. Alonso-Martín<sup>b</sup>, M. Santibáñez<sup>d</sup>, P. Iruzubiet<sup>b</sup>, C. Santa Cruz<sup>b</sup>, A. Estébanez<sup>b</sup>, J. Abad<sup>a,e</sup>, E. Fábrega<sup>b</sup>, J.L. Calleja<sup>a,e</sup>, R.J. Andrade<sup>a,f</sup>, C. García-Monzón<sup>a,g</sup>, M. Romero-Gómez<sup>a,c</sup> y J. Crespo<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Grupo HEPAMET. <sup>b</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, Santander. <sup>c</sup>UCM Enfermedades Digestivas y CIBEREHD, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen Macarena-Virgen del Rocío, Universidad de Sevilla, Sevilla. <sup>d</sup>Universidad de Cantabria-IDIVAL, Santander. <sup>e</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid. <sup>f</sup>Unidad de Aparato Digestivo y CIBEREHD, Hospital