



45º CONGRESO AEEH 12-14 Febrero 2020 Madrid

**Id Resumen:** 00392

**Área Temática:** Básica

**Título:**

**Efecto de la deficiencia sistémica de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B) sobre la microbiota intestinal y la permeabilidad de barrera durante la esteatohepatitis no alcohólica.**

**Autores:** Carmen Rubio (1,2) | Marta Puerto (2) | Juan J. García-Rodríguez (3) | Van B. Lu (4) | Irma García-Martínez (5,1) | Rosa Alén (1,5) | Luis Menchén (6,2) | Fiona M. Gribble (4) | Frank Reimann (4) | Luis G. Guijarro (7) | Jose M. Carrascosa (8) | Ángela M. Valverde (1,5)

**Filiaciones:** 1- Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols (CSIC-UAM), Madrid | 2- HepatoGastro Lab, HGU Gregorio Marañón-IISGM-CIBEREHD, Madrid | 3- Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense, Madrid | 4- Wellcome Trust MRC Institute of Metabolic Science, University of Cambridge, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK | 5- CIBERDEM, Madrid | 6- Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, | 7- Departamento de Biología de Sistemas, Universidad de Alcalá de Henares, Madrid | 8- Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO, CSIC-UAM), Madrid

**Resumen:**

**Introducción:** La proteína tirosina-fosfatasa 1B (PTP1B) ha sido ampliamente estudiada por su papel como regulador negativo del receptor de insulina, así como de otros receptores de tipo tirosina-quinasa implicados en cascadas inflamatorias. Por lo tanto PTP1B juega papeles distintos sobre células de tipo no-inmune y sobre células inmunes, inhibiendo en estas últimas la señalización de tipo pro-inflamatorio. La esteatohepatitis no alcohólica (de sus siglas en inglés NASH) se caracteriza por presentar un fuerte componente inflamatorio tanto a nivel hepático como sistémico, así como un perfil de microbiota intestinal específico. En este trabajo nuestro objetivo ha sido descifrar el papel de PTP1B en el eje intestino-hígado en un modelo preclínico murino de NASH inducido por una dieta deficiente en metionina y colina (MCD).

**Métodos:** Se determinaron las características intestinales así como la función de barrera intestinal en animales de fenotipo salvaje y en ratones con una deficiencia sistémica para PTP1B alimentados con dieta estándar o MCD durante 4 semanas. Se estudió el efecto de un ambiente pro-inflamatorio en

células enteroendocrinas y de epitelio intestinal. Se analizó la secreción del péptido similar a glucagón (GLP) tipo 1 en cultivos primarios de colon de ratón.

**Resultados:** Observamos cambios en la conformación de la microbiota intestinal, aumento de los niveles séricos de ácidos biliares, disrupción de la función de barrera intestinal y disminución de los niveles circulantes de GLP1 en el modelo murino de NASH. Sorprendentemente, a pesar del fenotipo pro-inflamatorio del ratón deficiente para PTP1B, éste presentaba una mejor integridad de la barrera intestinal tanto a nivel de la proteína de unión estrecha ZO-1, como de los niveles séricos de endotoxemia y de la permeabilidad al compuesto FITC-dextrano. Además, estos efectos concurren con una protección contra la caída de los niveles de GLP-1 circulante en los ratones deficientes para PTP1B comparados con los ratones control, junto con un incremento en la expresión de genes diana de GLP-2 en el colon. Por otro lado, la inhibición de PTP1B en células enteroendocrinas STC-1 provocó una señalización pro-inflamatoria exacerbada cuando se sometió a dichas células a un daño pro-inflamatorio con medio condicionado (MC) procedente de macrófagos estimulados con lipopolisacárido (LPS). Del mismo modo, el MC pro-inflamatorio indujo la secreción de GLP-1 en cultivos primarios de colon, un efecto que se veía aumentado por la inhibición de PTP1B.

**Conclusión:** Nuestros resultados en conjunto muestran un papel potencial de PTP1B en el eje intestino-hígado durante el NASH, un efecto que probablemente está mediado por un aumento de la sensibilidad a GLPs, lo cual podría tener un valor terapéutico potencial.