

## PROYECTO MINISTERIO DE CIENCIA E INNOVACIÓN

### CONVOCATORIA 2020

**Investigador principal:** Dr. Martín Alcalá Díaz-Mor

**Referencia:** PID2020-114343GA-I00

**Título:** “TRASPLANTE DE ADIPOCITOS MARRONES ACTIVADOS IN VITRO CON COMPUESTO 21 COMO TERAPIA ANTIOBESIDAD”

**Entidad Financiadora:** Ministerio de Ciencia e Innovación, Agencia Estatal de Investigación

**Cantidad concedida:** 121.000 €

**Fecha inicio:** 01/09/2021

**Fecha fin:** 31/08/2025

#### Resumen:

El tejido adiposo marrón (BAT) tiene un gran potencial terapéutico en enfermedades metabólicas por su capacidad para retirar glucosa y ácidos grasos de la circulación, oxidándolos y disipando la energía resultante en forma de calor. Sin embargo, la masa y la actividad del BAT están reducidos en pacientes obesos y diabéticos. Además, la principal vía de activación conocida es a través del sistema beta-adrenérgico, lo que limita su empleo en pacientes metabólicos por sus posibles efectos adversos cardiovasculares.

Para aumentar la cantidad de tejido, en este proyecto propusimos el uso de una terapia celular con adipocitos marrones cultivados in vitro, que aportara un BAT secundario adicional y funcional. Además, para promover su capacidad termogénica, tratamos previamente a las células con el compuesto 21, un agonista del receptor 2 de angiotensina II (AT2-R) que ha demostrado ser capaz de aumentar la actividad del BAT en ratones delgados, además de presentar efectos protectores a nivel cardiovascular.

Los principales avances y logros de este proyecto han sido los siguientes:

- 1) Hemos encontrado las condiciones óptimas para activar in vitro una línea de preadipocitos marrones inmortalizados con C21, multiplicando por 2 la capacidad termogénica de las células. Además, hemos descubierto los mecanismos moleculares implicados en dicha activación.
- 2) Una vez puesto a punto, implantamos estas células en un modelo de obesidad inducida por dieta en ratones macho y hembra. Aunque el tiempo de implantación fue de solo 4 semanas, comenzamos a observar ligeras mejoras en el metabolismo de la glucosa. A pesar de la limitada mejora metabólica, la función vascular se vio enormemente beneficiada, recuperando la capacidad contráctil, relajante y la función endotelial a niveles próximos a los animales control delgados.

3) El tratamiento previo con C21 a las células in vitro no supuso una mejora en los parámetros estudiados. Probablemente la activación obtenida in vitro no se mantiene si no hay un tratamiento sistémico de mantenimiento en el ratón. Esto abre la puerta a nuevos diseños experimentales que analicen el efecto sinérgico de los implantes con el tratamiento oral con C21. Esta aproximación sumaría los efectos beneficiosos de los implantes celulares observados en este proyecto con el papel activador termogénico y protector sobre la función vascular que ya ha demostrado el C21.