EFECTO PROTECTOR DE LA QUERCETINA SOBRE LA FUNCIÓN DE MRP2 EN UN MODELO *IN VITRO* DE ESTEATOSIS HEPÁTICA

Costa Lima, Igor[12].; Zega, Ambar[1].; Taborda, Diego[2].; Sanchez Pozzi, Enrique[12].; Barosso, Ismael[12].
[1]Cátedra de Fisiología, Facultad de Cs. Bioquímicas y Farmacéuticas (FBioyF).
[2]Instituto de Fisiología Experimental (UNR.IFISE.CONICET).
E-mail: ibarosso@fbioyf.unr.edu.ar

Palabras claves: Mrp2; quercetina; hepatocitos.

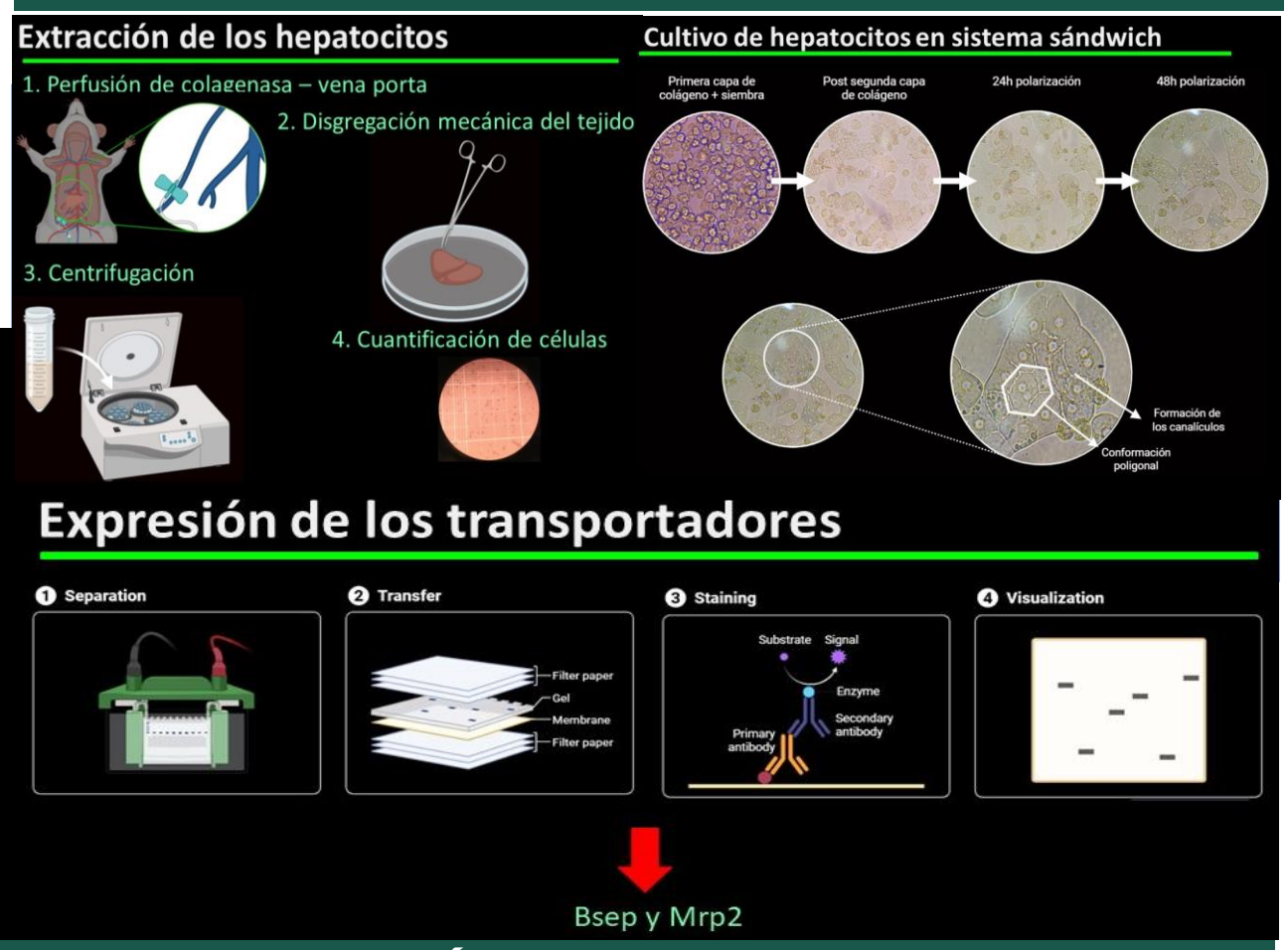
INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico (SM) se caracteriza por obesidad, dislipidemia y resistencia a la insulina, lo que conduce al estrés oxidativo y la inflamación. La esteatosis hepática es una manifestación frecuente del SM y puede contribuir a alteraciones en la secreción biliar, un proceso regulado por transportadores hepatobiliares como MRP2. Este estudio empleó un modelo *in vitro* de esteatosis para investigar el impacto de la acumulación de lípidos sobre la expresión y la función de MRP2.

OBJETIVOS

Evaluar el efecto antioxidante de Quercetina (Q) en un modelo *in vitro* de esteatosis utilizando fructosa y palmitato en hepatocitos cultivados en configuración tipo sandwich.

METODOLOGÍA



Actividad de Mrp2

BEI – Biliary Excretion Index

- **Condición normal – Buffer Hanks ($+Ca^{2+}$)**
- El calcio mantiene cerradas las tight junctions, conservando los canalículos intactos.
- Acumulación celular + biliar
- **Condición sin calcio – Buffer Hanks ($-Ca^{2+}$)**
- las tight junctions se abren, los canalículos colapsan, el contenido biliar

Velocidad Inicial de Transporte

- El conjugado fluorescente es transportado hacia los canalículos biliares principalmente por Mrp2 (ABCC2).
- la fluorescencia se acumula en los canalículos, permitiendo visualizar transporte biliar funcional.
- 15 micrografías – 9 minutos

$$BEI(\%) = \frac{(Acumulación_{+Ca^{2+}} - Acumulación_{-Ca^{2+}})}{Acumulación_{+Ca^{2+}}} \times 100$$

Donde:

- $Acumulación_{+Ca^{2+}}$ = acumulación total (célula + canalículo)
- $Acumulación_{-Ca^{2+}}$ = acumulación celular sola

RESULTADOS y DISCUSIÓN

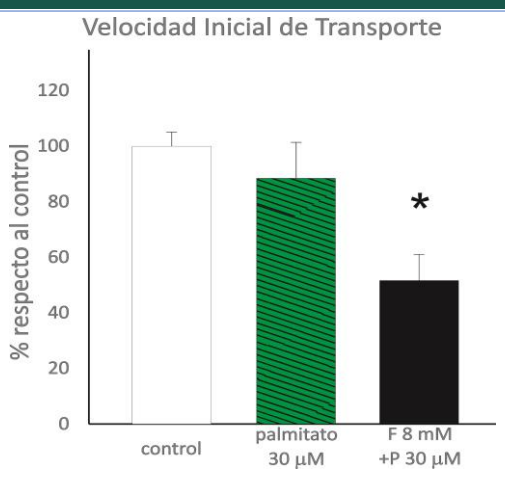


Figura 1. Las células fueron tratadas durante 48 horas con palmitato (30 µM) y palmitato junto a fructosa (8 mM). La actividad de Mrp2 se evaluó utilizando la secreción de GMF y se determinó la VIT.

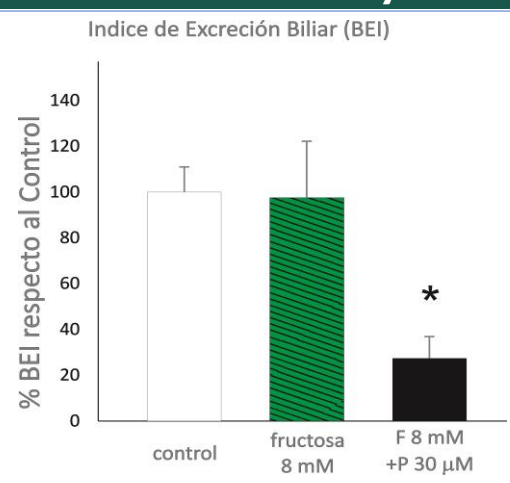


Figura 2. Las células fueron tratadas durante 48 horas con fructosa (8 mM) y fructose junto a palmitato (30 µM). La actividad de Mrp2 se evaluó utilizando la secreción de GMF y se determinó el BEI.

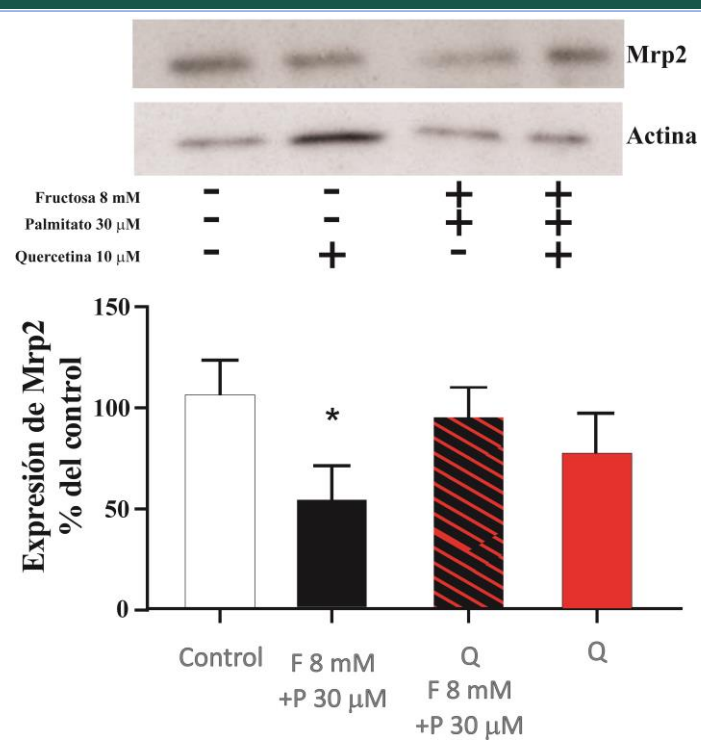


Figura 5. El tratamiento con Fructosa y Palmitato provocó una disminución de la expresión de Mrp2 y ésta disminución fue revertida con el co tratamiento con Q. ($p<0.05$)

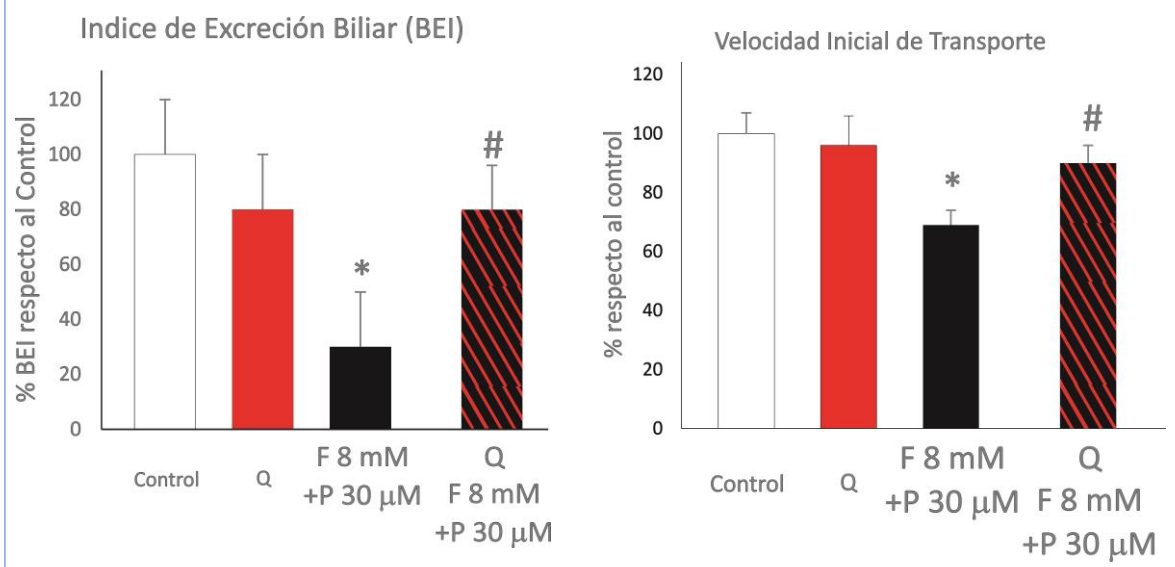


Figura 3 y 4. Las células fueron además cotratadas con Q, un antioxidante. La actividad de Mrp2 se evaluó utilizando la ambos métodos. Por BEI y por VIT.

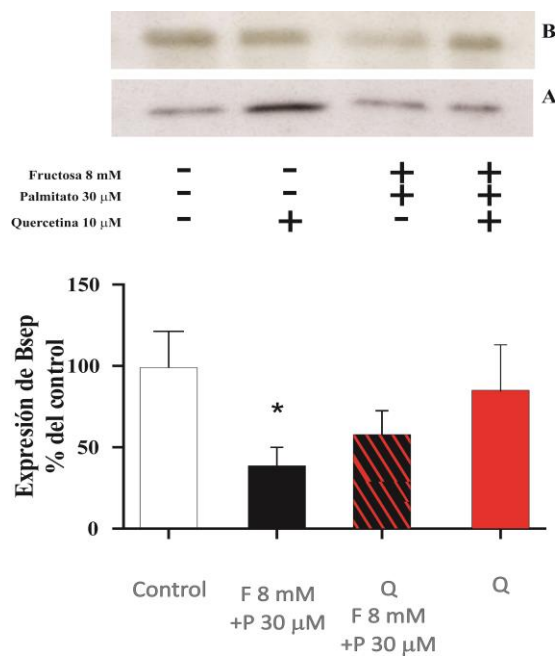


Figura 6. El tratamiento con Fructosa y Palmitato provocó una disminución de la expresión de Bsep y ésta disminución fue revertida con el co tratamiento con Q. ($p<0.05$)

CONCLUSIONES

Los presentes hallazgos demuestran que la esteatosis inducida por fructosa y palmitato compromete el transporte hepatobiliar mediado por MRP2 en hepatocitos cultivados en configuración tipo sandwich. La restauración de la actividad del transportador mediante el cotratamiento con Q sugiere un posible papel de la vía de las ROS en la disfunción hepatobiliar asociada a la esteatosis, lo que justifica futuras investigaciones mecanísticas.