

Miriam Ruiz-Ponce¹, Laura Cuesta-López¹, Sergio Rodriguez-Cuenca², Mark Campbell², Antonio Manuel Barranco¹, Jesús Eduardo Matin-Salazar¹, Laura Romero-Zurita¹, Carlos Perez-Sanchez^{1,3,4}, Julio-Manuel Martínez-Moreno⁴, Pedro Ortiz-Buitrago¹, Chary Lopez-Pedrerá¹, Alejandro Escudero-Contreras¹, Eduardo Collantes-Estevez¹, Clementina López-Medina¹, Iván Arias-de la Rosa¹, Antonio Puig-Vidal², Nuria Barbarroja¹

¹Servicio de Reumatología, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC)/Hospital Universitario Reina Sofía/Universidad de Córdoba, España

²Universidad de Cambridge, Instituto de Ciencias Metabólicas Wellcome-MRC y Unidad de Enfermedades Metabólicas MRC, Cambridge, Reino Unido

³Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Hospital Universitario Reina Sofía, Universidad de Córdoba

⁴Cobiomic Bioscience S.L, Córdoba, España

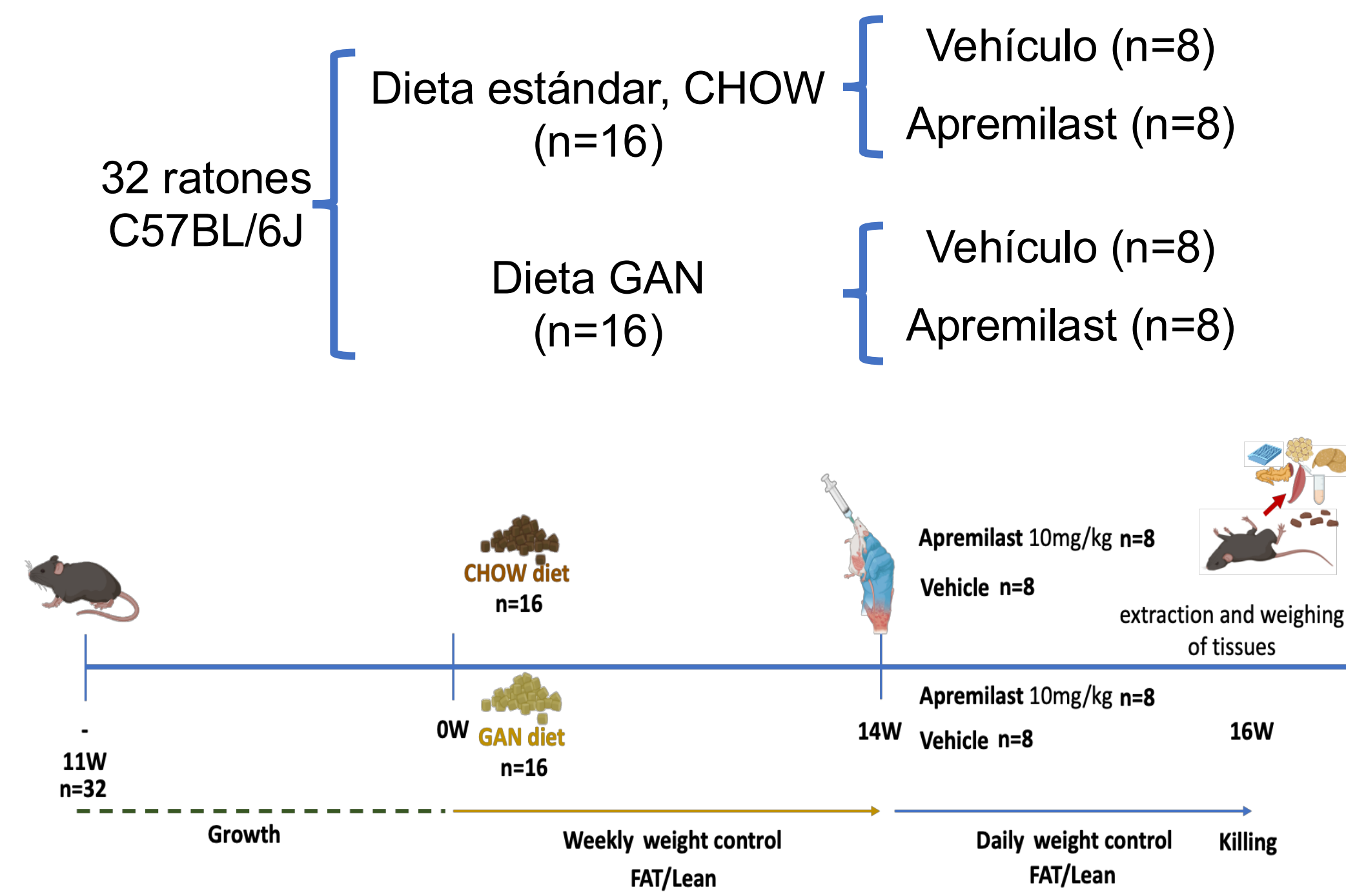
INTRODUCCIÓN

La Artritis Psoriásica (APs) está relacionada con un mayor riesgo enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD), sugiriendo una interacción entre ambas patologías. Apremilast, inhibidor de fosfodiesterasa 4 (PDE4), utilizado en el tratamiento de la APs, ha mostrado efectos antiinflamatorios y metabólicos que pueden ser útiles en MASLD, aunque su impacto todavía no ha sido estudiado.

OBJETIVOS

- Desarrollar un modelo murino de MASLD inducido por una dieta alta en grasas, fructosa y colesterol (dieta GAN) y caracterizar la progresión de la enfermedad.
- Evaluar el impacto del tratamiento con Apremilast en la reducción de MASLD.
- Determinar los mecanismos moleculares subyacentes a los efectos de Apremilast.

MÉTODOS

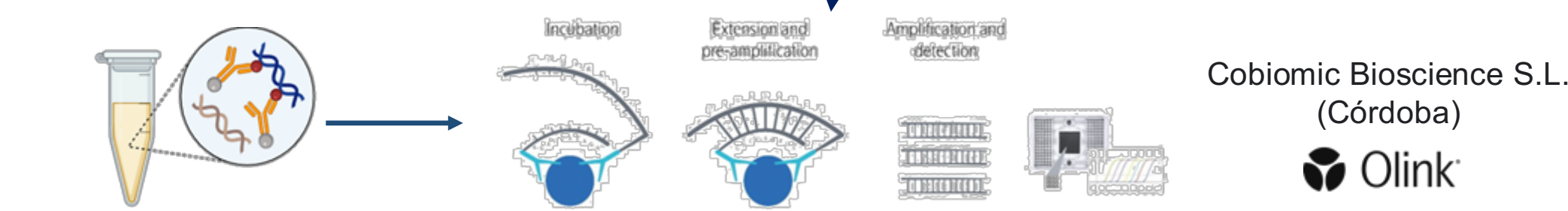


Monitorización el peso corporal, masa grasa y masa magra

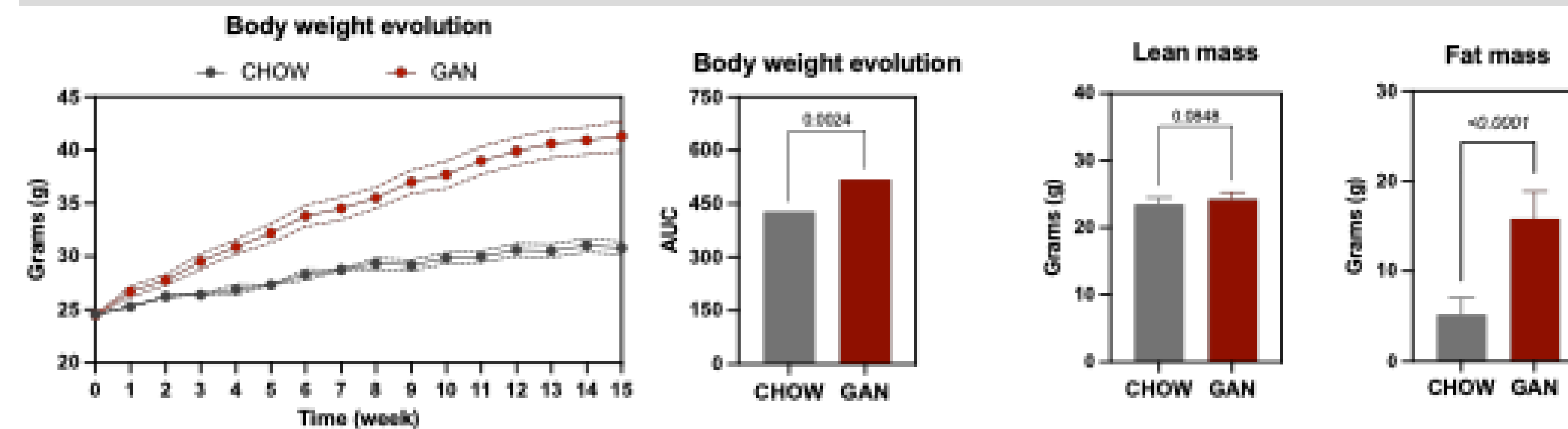
Recolección de muestras de tejidos metabólicos: hígado y tejido adiposo

Análisis de parámetros clínicos y de laboratorio, enzimas hepáticas

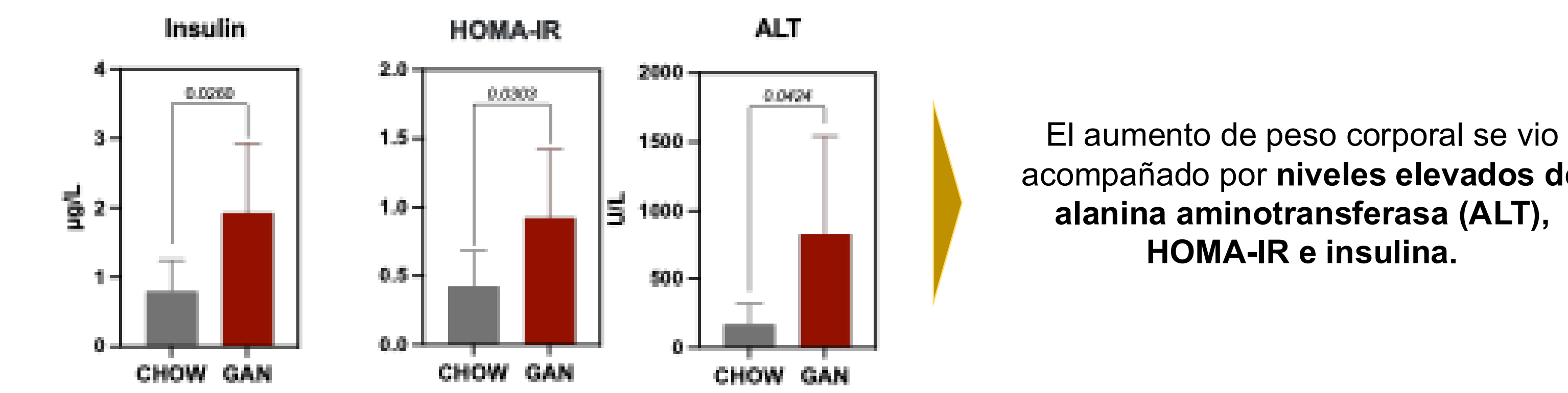
Análisis de niveles de 92 proteínas



1. INDUCCIÓN DE ESTEATOSIS HEPÁTICA MEDIANTE DIETA GAN

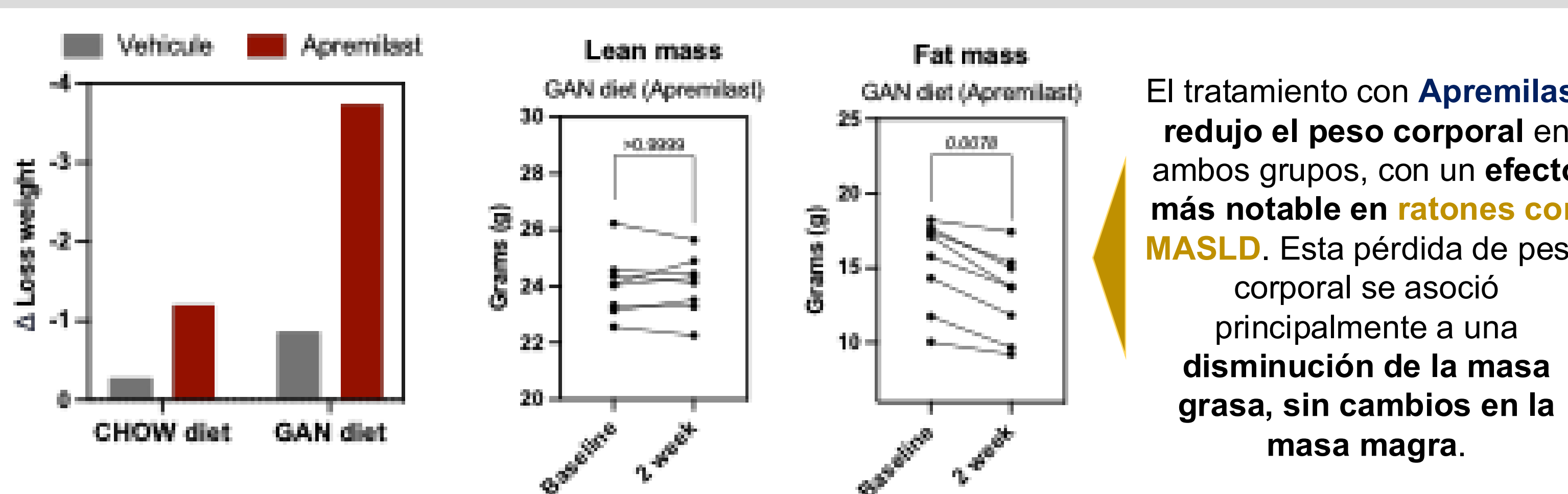


Los **ratones con MASLD** inducida por dieta GAN muestran un **aumento significativo del peso corporal asociado a un incremento de la masa grasa**, sin cambios en la masa magra, comparado con el grupo control.

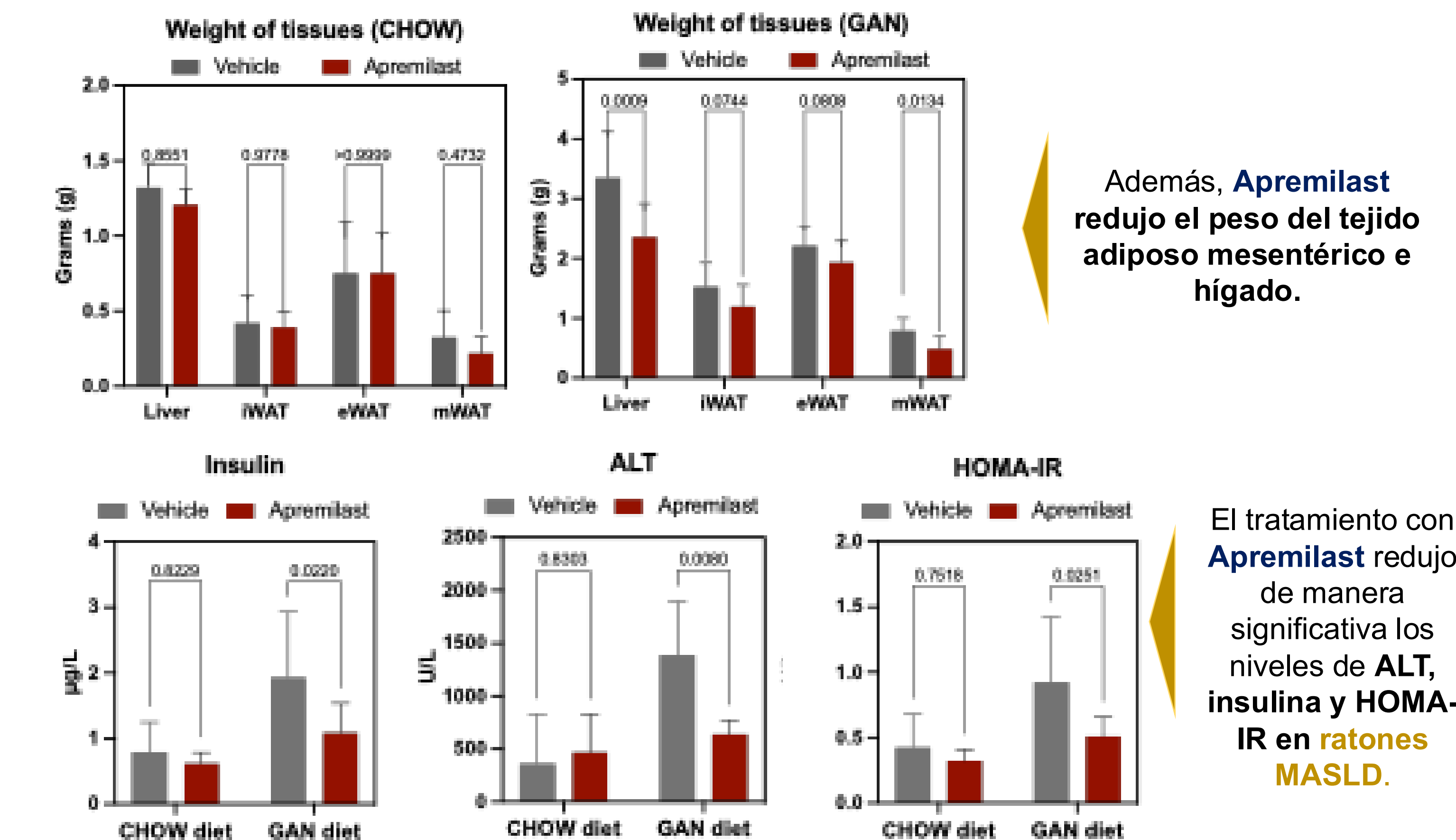


El aumento de peso corporal se vio acompañado por **niveles elevados de alanina aminotransferasa (ALT), HOMA-IR e insulina**.

2. EFECTO DE APREMILAST SOBRE UN MODELO ESTEATOSIS HEPÁTICA INDUCIDA



El tratamiento con **Apremilast** **redujo el peso corporal** en ambos grupos, con un **efecto más notable en ratones con MASLD**. Esta pérdida de peso corporal se asoció principalmente a una **disminución de la masa grasa, sin cambios en la masa magra**.



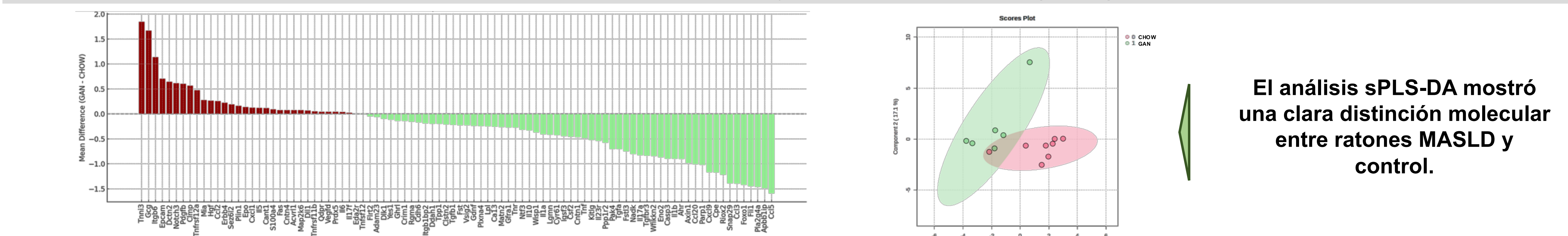
Además, **Apremilast** **redujo el peso del tejido adiposo mesentérico e hígado**.

El tratamiento con **Apremilast** redujo de manera significativa los niveles de **ALT, insulina y HOMA-IR en ratones MASLD**.

RESULTADOS

3. CARACTERIZACIÓN MOLECULAR

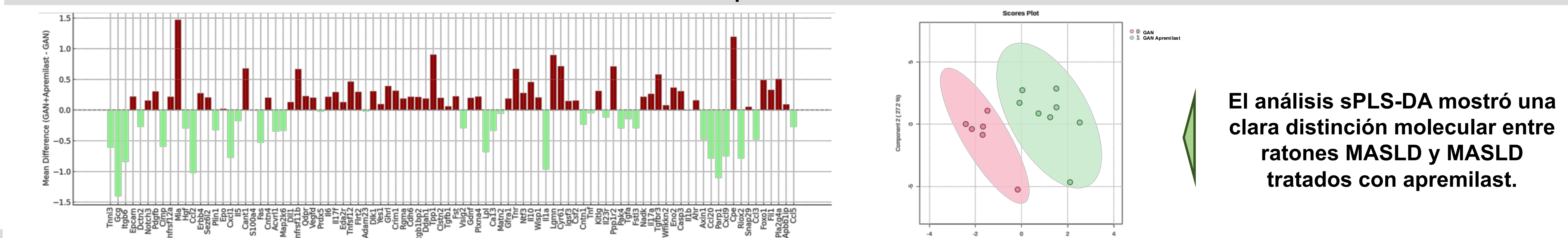
Efecto esteatosis hepática en tejido adiposo mesentérico (mWAT)



El análisis sPLS-DA mostró una clara distinción molecular entre ratones MASLD y control.

El tejido adiposo mesentérico en **ratones con MASLD** presentó un aumento en el nivel de proteínas asociadas a inflamación y remodelación, (GCG, FAS) y una disminución de proteínas relacionadas con metabolismo y homeostasis (LPL y FOXO1), entre otras. Estos cambios reflejan una disfunción del tejido adiposo en el contexto de la esteatosis hepática.

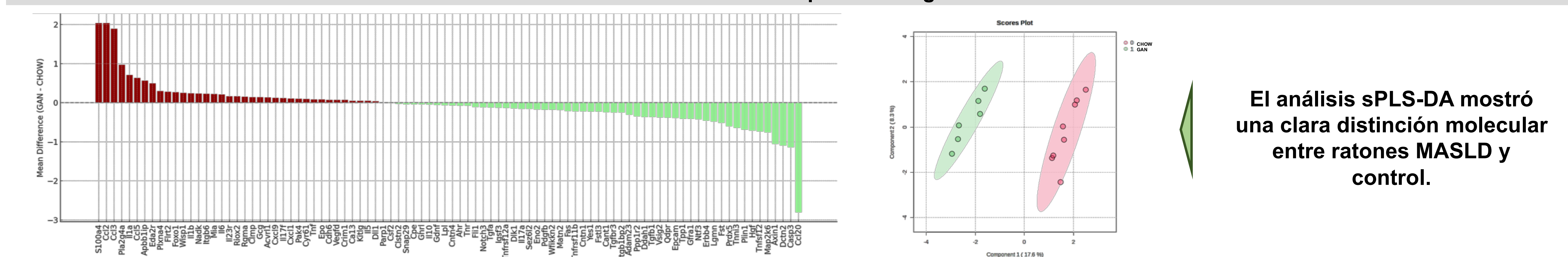
Efecto Apremilast en mWAT



El análisis sPLS-DA mostró una clara distinción molecular entre ratones MASLD y MASLD tratados con apremilast.

El tratamiento con **Apremilast** en **ratones MASLD** redujo la expresión de proteínas inflamatorias y proapoptóticas en el tejido adiposo mesentérico (*CCL2*, *FAS*, *IL1A*) y promovió proteínas asociadas a metabolismo, regeneración tisular y señalización antiinflamatoria (*IL10*, *GHRL* y *CPE*). Estos cambios sugieren que **Apremilast** ejerce un efecto antiinflamatorio y modulador de funciones metabólicas en el tejido adiposo, dentro del contexto inflamatorio de MASLD.

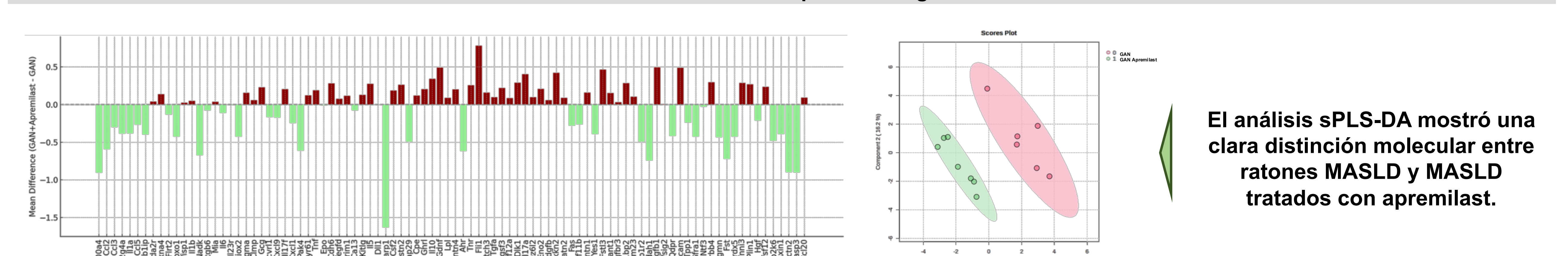
Efecto esteatosis hepática en hígado



El análisis sPLS-DA mostró una clara distinción molecular entre ratones MASLD y control.

El análisis proteómico hepático reveló **alteraciones en ratones MASLD** frente a ratones sanos. Estas alteraciones se relacionan con un aumento de proteínas inflamatorias y proapoptóticas (*S100A4*, *CCL2*, *IL1A*, *IL6*), y una disminución de proteínas asociadas al metabolismo lipídico y regeneración hepática (*CASP3*, *HGF*, *PLIN1*, *TPP1*). Estos cambios reflejan un entorno hepático proinflamatorio y disfuncional.

Efecto esteatosis hepática en hígado



El análisis sPLS-DA mostró una clara distinción molecular entre ratones MASLD y MASLD tratados con apremilast.

Apremilast moduló el perfil proteómico, reduciendo proteínas inflamatorias y proapoptóticas elevadas (*CCL2*, *FAS*) y promoviendo la expresión de proteínas asociadas a metabolismo y regeneración hepática. Estos cambios sugieren un efecto antiinflamatorio y hepatoremodelador del tratamiento.

CONCLUSIONES

1) Apremilast mostró efectos significativos al ralentizar la progresión de MASLD en ratones, **reduciendo peso corporal, masa grasa y peso de órganos metabólicos**. 2) La reducción de la progresión de esteatosis se asoció con **niveles disminuidos de ALT, insulina y HOMA-IR** 3) Apremilast restauró de forma parcial los niveles alterados de proteínas clave involucradas en el desarrollo de MASLD en el hígado y tejido adiposo, destacando su potencial como terapia para esta comorbilidad en el contexto de APs.

Financiado por el MICIU (PID2023-152503OB-I00) y cofinanciado por la UE y MRC MDU (MC_UU_001472). barbarrojan@gmail.com | ivan.ariasdelarosa@gmail.com