**Descubren que la restricción hepática de metionina previene y revierte la obesidad, la resistencia a la insulina y el hígado graso**

* **Son los resultados de un estudio colaborativo internacional liderado desde el CIBEREHD y la Universidad del País Vasco UPV/EHU que ha permitido identificar una nueva forma de activar la grasa parda desde el hígado**
* **El trabajo, publicado en *Nature Communications*, demuestra que el silenciamiento del gen metionina adenosiltransferasa 1a (Mat1a) revierte la obesidad y las comorbilidades asociadas a través de la activación de la termogénesis en el tejido adiposo marrón**

**Madrid, 7 de abril de 2022.-** La restricción hepática del uso de metionina (un aminoácido que participa en la síntesis de proteínas) previene y revierte la obesidad, la resistencia a insulina y el hígado graso (esteatosis hepática). Así lo demuestra un estudio colaborativo internacional liderado desde el CIBER de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD) y la Universidad del País Vasco UPV/EHU, que acaba de publicarse en la revista *Nature Communications.*

La obesidad es un importante factor de riesgo para patologías como la esteatosis hepática metabólica (EHmet), también conocida como enfermedad del hígado graso no alcohólico. La pérdida de peso, farmacológica o quirúrgica, es efectiva para la reversión de esta enfermedad, cada vez más prevalente, y otras comorbilidades asociadas. Por tanto, el descubrimiento de mecanismos comunes que controlen estas dos patologías, obesidad y esteatosis, supone un importante desafío.

**Reprogramar el metabolismo hepático**

En este camino, y al ser el hígado el centro metabólico del organismo, reprogramar el metabolismo hepático podría aportar beneficios en el estado metabólico corporal. “El hígado es el órgano central en el control metabólico: genera sustratos para ser utilizados por el resto de tejidos como combustible y consume o almacena aquellos producidos en exceso por otros tejidos. Por tanto, la modulación del metabolismo hepático, podría considerarse reguladora del metabolismo energético del organismo, y el descubrimiento de nuevos mecanismos subyacentes podría aportar nuevas dianas terapéuticas”, explica Patricia Aspichueta, investigadora del CIBEREHD en la Universidad del País Vasco UPV/EHU que ha coordinado este trabajo.

La investigación ha demostrado que la disminución en el uso hepático de metionina revierte la obesidad y las comorbilidades asociadas a través de la activación de la termogénesis en el tejido adiposo marrón, también conocido como grasa parda. “Hemos encontrado que, en ratones, la restricción en el uso de metionina en hígado, provocado por el silenciamiento del gen metionina adenosiltransferasa 1a (Mat1a), revierte la obesidad, la resistencia a insulina y la esteatosis hepática asociada, en un mecanismo dependiente de la secreción hepática de FGF21, una hormona que reduce los niveles de glucosa y tiene como una de sus funciones principales la activación del metabolismo de la grasa parda”, detalla la Dra. Aspichueta.

**Activación de termogénesis y consumo de lípidos en el tejido adiposo marrón**

Por tanto, este trabajo ha permitido identificar una nueva forma de activar la grasa parda desde el hígado. En concreto, esta restricción del uso de metionina en hígado a través del silenciamiento del gen Mat1a en modelos de obesidad activa el eje hígado-tejido adiposo marrón debido al aumento de la secreción de FGF21 por el hepatocito (célula del hígado), en un mecanismo dependiente de la activación del factor de transcripción NRF2. “La hepatoquina FGF21 es bien conocida por los beneficios que aporta en el estado metabólico del organismo, favoreciendo el consumo de lípidos, entre otros”, explica la investigadora.

“A través de experimentos *in vivo*, silenciando la expresión de genes cuyos productos están implicados en termogénesis del tejido adiposo marrón o en la secreción de FGF21, o experimentos *in vitro*, modulando los factores implicados en la mayor secreción de FGF21, nuestros resultados han permitido desvelar este mecanismo implicado en la reversión de la obesidad, la resistencia a la insulina y la esteatosis hepática”, concluye.

Este trabajo ha sido desarrollado por un equipo de investigadores e investigadoras del CIBEREHD, pertenecientes a la Universidad del País Vasco UPV/EHU, al Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia, y al CIC-bioGUNE, en colaboración con investigadores pertenecientes al CIBER de Fisiología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), a la Universidad de Santiago de Compostela - CiMUS, al Centro de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) y a la Medical School of South Carolina.

**Artículo de referencia:**

Methionine adenosyltransferase 1a antisense oligonucleotides activate the liver-brown adipose tissue axis preventing obesity and associated hepatosteatosis.

Sáenz de Urturi D, Buqué X, Porteiro B, Folgueira C, Mora A, Delgado TC, Prieto-Fernández E, Olaizola P, Gómez-Santos B, Apodaka-Biguri M, González-Romero F, Nieva-Zuluaga A, Ruiz de Gauna M, Goikoetxea-Usandizaga N, García-Rodríguez JL, Gutierrez de Juan V, Aurrekoetxea I, Montalvo-Romeral V, Novoa EM, Martín-Guerrero I, Varela-Rey M, Bhanot S, Lee R, Banales JM, Syn WK, Sabio G, Martínez-Chantar ML, Nogueiras R, Aspichueta P.

*Nat Commun.* 2022 Mar 1;13(1):1096. doi: 10.1038/s41467-022-28749-z. PMID:35232994

**Sobre el CIBEREHD**

El CIBER (Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red, M.P.) depende del Instituto de Salud Carlos III –Ministerio de Ciencia e Innovación– y está cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). El CIBER de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD) tiene como finalidad la promoción y protección de la salud por medio del fomento de la investigación. Esta actividad, cuyo alcance incluye tanto a las investigaciones de carácter básico, como aspectos clínicos y traslacionales, se fundamenta en torno a la temática de enfermedades hepáticas y digestivas con la finalidad de innovar en la prevención de dichas enfermedades y de promover avances científicos y sanitarios relevantes a través de la colaboración de los mejores grupos españoles.