

RESUMEN

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) es una complicación metabólica que se asocia frecuentemente a la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) y a la disfunción del tejido adiposo. La progresión de la EHGNA está mediada, entre otras, por la activación de vías inflamatorias. En este estudio, se exploró el papel de la citoquina proinflamatoria LIGHT(TNFSF14) en el desarrollo de la EHGNA y la DMT2 en ratones.

Con este fin, se evaluó la expresión de LIGHT y de sus receptores, el mediador de entrada del virus herpes (HVEM, del inglés *herpes virus entry mediator*) y el receptor de la linfotoxina β (LT β R), en ratones silvestres (WT) tratados con dieta control (DC) y con dieta alta en grasa y alta en colesterol (DAGAC), que induce hígado graso, durante 16 semanas. Por otro lado, se investigó el papel de LIGHT mediante la pérdida de función en ratones deficientes en *Light* (*Light*^{-/-}) y en sus controles WT alimentados con DC o DAGAC durante 16 semanas. Además, se analizó la inactivación génica de *Light* en ratones parcialmente deficientes en *Irs2* (*Irs2*^{+/-}*Light*^{-/-}), que es un mediador clave en la señalización de la insulina, y sus controles (*Irs2*^{+/-}) alimentados con DAGAC durante 16 semanas. Para la caracterización de los ratones tratados con las diferentes dietas y condiciones se analizó la tolerancia a la glucosa, la sensibilidad a insulina, los parámetros determinantes de hígado graso, la inflamación tisular y sistémica y la expresión de genes metabólicos.

Los ratones WT alimentados con DAGAC mostraron un incremento en los niveles proteicos de los receptores LT β R y HVEM, junto con un aumento del contenido hepático de triacilgliceroles (TG), de linfocitos T CD3⁺, de la fibrosis y de marcadores inflamatorios comparado con ratones WT alimentados con DC. Los resultados del análisis de los ratones alimentados con DC mostraron que la deficiencia genética de *Light* no altera el metabolismo, el hígado graso o la inflamación. Sin embargo, en condiciones de DAGAC, la inactivación de *Light*, ratones *Light*^{-/-} e *Irs2*^{+/-}*Light*^{-/-}, mejoró la tolerancia a la glucosa. Además, los ratones *Light*^{-/-} mostraron un aumento de la sensibilidad a insulina. En el análisis hepático se observó una disminución del hígado graso y del contenido de

macrófagos F4/80+ en los ratones *Light*^{-/-} e *Irs2*^{+/-}*Light*^{-/-}. Además, los ratones *Light*^{-/-} mostraron también una reducción de linfocitos T CD3+ hepáticos y de la expresión del factor transcripcional *Zbtb16*, determinante en los linfocitos NKT. Consistente con el papel potencial del tejido adiposo en la homeostasis hepática, los ratones *Light*^{-/-} e *Irs2*^{+/-}*Light*^{-/-} alimentados con DAGAC exhibieron un aumento de macrófagos antiinflamatorios F4/80+CD206+ y una reducción de macrófagos proinflamatorios F4/80+CD11c+ y de la secreción de las citoquinas proinflamatorias en el tejido adiposo. De manera similar, en el análisis de la inflamación sistémica se observó un aumento de los monocitos antiinflamatorios, una reducción de linfocitos proinflamatorios, y una disminución de los niveles de citoquinas proinflamatorias en los ratones *Light*^{-/-} e *Irs2*^{+/-}*Light*^{-/-} comparado con los ratones WT e *Irs2*^{+/-}. El estudio de la expresión de genes hepáticos en los ratones *Light*^{-/-} e *Irs2*^{+/-}*Light*^{-/-} mostró un patrón de expresión consistente con una mejora en la homeostasis hepática y una reducción en la expresión de genes previamente implicados en la transición esteatosis simple-esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), en la activación de células estrelladas y en el carcinoma hepatocelular (CHC).

Estos resultados indican que la deficiencia de *Light* mejora el metabolismo de carbohidratos, el hígado graso y la inflamación inducidos por una DAGAC. Por lo tanto, la señalización dependiente de LIGHT puede ser una diana terapéutica para restablecer la homeostasis hepática, moderar la EHNA y aliviar la inflamación en condiciones de DAGAC.