

III Reunión Nacional de Carotenoides y I Reunión Hispano-Portuguesa de Carotenoides

Impacto Diferencial en el Metabolismo Hepático de isómeros del ácido retinoico en Modelos Preclínicos

Irene Luque¹, Sebastià Galmés^{1,2,3}, Joan Ribot^{1,2,3}, M. Luisa Bonet^{1,2,3}

¹Laboratory of Molecular Biology, Nutrition and Biotechnology (Group of Nutrigenomics, Biomarkers and Risk Evaluation-NuBE), University of the Balearic Islands (UIB), Cra. Valldemossa Km 7.5, 07122, Palma, Balearic Islands, Spain. ²Health Research Institute of the Balearic Islands (IdISBa), 07120, Palma, Spain. ³CIBER of Physiopathology of Obesity and Nutrition (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, 28029, Madrid, Spain.

Introducción y objetivo: El ácido retinoico es la forma más activa de la vitamina A. Su isómero 13cis es ampliamente usado para el tratamiento de ciertas afecciones cutáneas, como el acné, aunque su uso se ha asociado a alteraciones metabólicas adversas. Sin embargo, otro de sus isómeros, el todo trans (ATRA) se asocia con beneficios metabólicos en diversos estudios pre-clínicos. El objetivo ha sido caracterizar los efectos diferenciales del ATRA y del 13cis a nivel hepático combinando modelos in vivo e in vitro.

Metodología: El estudio in vivo utilizó 54 ratones C57BL/6J, divididos en dos cohortes según la dieta: dieta normal (NF) y dieta obesogénica (WD). Los ratones fueron tratados oralmente con ATRA, 13cis (ambos 12 mg/kg/día) o aceite de oliva (vehículo) durante 15 días. Se evaluó la adiposidad corporal, el contenido hepático en triglicéridos y colesterol, y realizó un estudio transcriptómico (RNA-seq) en el hígado. Para el estudio in vitro, células HepG2 fueron tratadas con diferentes concentraciones de ATRA o 13cis. Tras 24 horas de tratamiento, se realizó la extracción de ARN y el análisis de la expresión génica mediante qPCR.

Resultados: En los ratones macho alimentados con WD, el tratamiento con ATRA se asoció significativamente a menor adiposidad, en comparación con los grupos 13cis y control. De la misma manera, la dieta WD causó un incremento del contenido hepático de triglicéridos y colesterol en los grupos control y 13cis, pero no el grupo ATRA, que mostró niveles de estos lípidos similares a los animales alimentados con NF. El análisis de la expresión génica reveló un efecto diferencial en los niveles de transcripción de genes clave para el metabolismo de los lípidos como Cpt1a y Fabp5, y la regulación de retinoides en el hígado por parte del ATRA. En el modelo in vitro, el tratamiento con ATRA indujo una menor expresión de genes del metabolismo lipídico en comparación con el 13cis, lo que podría relacionarse con la menor acumulación de lípidos hepáticos observada en el estudio in vivo.

Conclusión: Este estudio muestra el impacto del ATRA en la mejora del perfil metabólico, particularmente en la menor adiposidad y la normalización de los parámetros lipídicos hepáticos bajo condiciones obesogénicas. Por el contrario, estos beneficios no se observan con el 13cis. Estos hallazgos sugieren que el ATRA podría ser una opción de tratamiento prometedora en clínica, especialmente para individuos con alteraciones metabólicas.

Financiación: La investigación ha sido financiada por la Acció puntual AP_2021_035 de la Direcció General de Política Universitària i Recerca del GOIB. El grupo es miembro de la Red española de Carotenoides (RED2022-134577-T) financiada por MCIN/AEI/10.13039/501100011033 y “ERDF A way of making Europe”.

Palabras clave: Isómero 13cis del ácido retinoico, ATRA, dieta Western, triglicéridos, colesterol

Participación preferida: oral

III Reunión Nacional de Carotenoides y I Reunión Hispano-Portuguesa de Carotenoides

Differential Impact on Hepatic Metabolism of Retinoic Acid Isomers in Preclinical Models

Irene Luque¹, Sebastià Galmés^{1,2,3}, Joan Ribot^{1,2,3}, M. Luisa Bonet^{1,2,3}

¹Laboratory of Molecular Biology, Nutrition and Biotechnology (Group of Nutrigenomics, Biomarkers and Risk Evaluation-NuBE), University of the Balearic Islands (UIB), Cra. Valldemossa Km 7.5, 07122, Palma, Balearic Islands, Spain. ²Health Research Institute of the Balearic Islands (IdISBa), 07120, Palma, Spain. ³CIBER of Physiopathology of Obesity and Nutrition (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, 28029, Madrid, Spain.

Introduction and objective: Retinoic acid is the most active form of vitamin A. Its 13-cis isomer is widely used for the treatment of certain skin conditions, such as acne, although its use has been associated with adverse metabolic alterations. However, another of its isomers, all-trans retinoic acid (ATRA), is associated with metabolic benefits in various preclinical studies. The aim of this study was to characterize the differential effects of ATRA and 13-cis retinoic acid at the hepatic level by combining in vivo and in vitro models.

Methodology: The in vivo study involved 54 C57BL/6J mice, divided into two cohorts based on diet: normal diet (NF) and obesogenic diet (WD). The mice were treated orally with ATRA, 13-cis (both at 12 mg/kg/day), or olive oil (vehicle) for 15 days. Body adiposity, hepatic triglyceride and cholesterol content, and a transcriptomic study (RNA-seq) in the liver were evaluated. For the in vitro study, HepG2 cells were cultured and treated with different concentrations of ATRA or 13-cis. After 24 hours of treatment, RNA extraction and gene expression analysis were performed using qPCR.

Results: In male mice fed with WD, ATRA treatment was significantly associated with lower adiposity compared to the 13-cis and control groups. Similarly, the WD diet caused an increase in hepatic triglyceride and cholesterol content in the control and 13-cis groups but not in the ATRA group, which showed lipid levels similar to animals fed with NF. Gene expression analysis revealed a differential effect on the transcription levels of key lipid metabolism genes such as *Cpt1a* and *Fabp5*, and the regulation of retinoids in the liver by ATRA. In the in vitro model, ATRA treatment induced lower expression of lipid metabolism genes compared to 13-cis, which could be related to the lower accumulation of hepatic lipids observed in the in vivo study.

Conclusion: This study demonstrates the impact of ATRA on improving the metabolic profile, particularly in reducing adiposity and normalizing hepatic lipid parameters under obesogenic conditions. In contrast, these benefits are not observed with 13-cis. These findings suggest that ATRA could be a promising treatment option in clinical settings, especially for individuals with metabolic disorders.

Funding: Research was supported by the Acció puntual AP_2021_035 of the Direcció General de Política Universitària i Recerca of the GOIB.. The Research Group is a member of the research network Red española de Carotenoides (RED2022-134577-T) funded by MCIN/AEI/10.13039/501100011033 and by “ERDF A way of making Europe”.

Keywords: 13cis isomer of retinoic acid, ATRA, Western diet, triglycerides, cholesterol

Preferred participation: oral