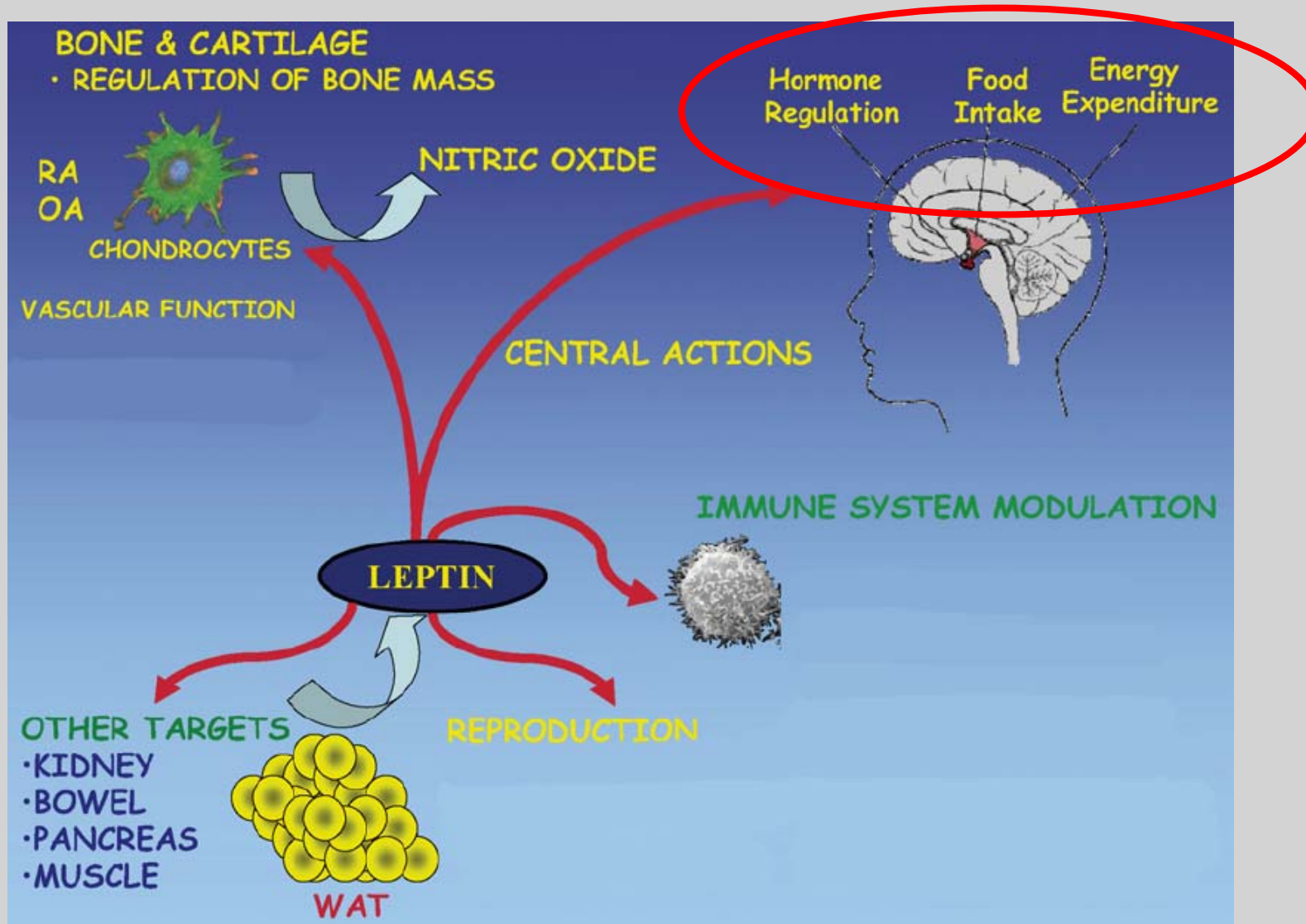


# Efecte central del tungstat en la via de la leptina: possible mecanisme antiobesitat

Marta Amigó-Correig, Gemma Pujadas, Mamen Carmona & Ramon Gomis.



# Introducció



**Leptina:** hormona secretada principalment pel teixit adipós, involucrada en el control de la ingesta i la despesa energètica.

# Introducció

El **tungstat sòdic** és una sal neutra de tungstè.

En solució aquosa es dissocia formant l'anió tungstat ( $\text{WO}_4^{-2}$ ), d'estructura similar a la del fosfat ( $\text{PO}_4^{-2}$ )



Fonamental per exercir una de les seves funcions biològiques més importants, **l'activitat inhibidora de fosfatases.**

# Introducció

## Efectes *in-vivo* del tungstat:

- Disminueix el guany de pes corporal i la ingesta.
- Incrementa la despesa energètica.
- Disminueix l'expressió gènica dels neuropèptids *Npy* i *Agrp*, i incrementa l'expressió de *Cart*.
- Tots aquests efectes es perden quan es tracten models animals amb la via de la leptina trencada (*ob/ob* i *Zucker fa/fa*).

# Hipòtesi

L'efecte antiobesitat del tungstat podria estar mediat, si més no en part, per una acció central del tungstat en la via de la leptina.



## PART I:

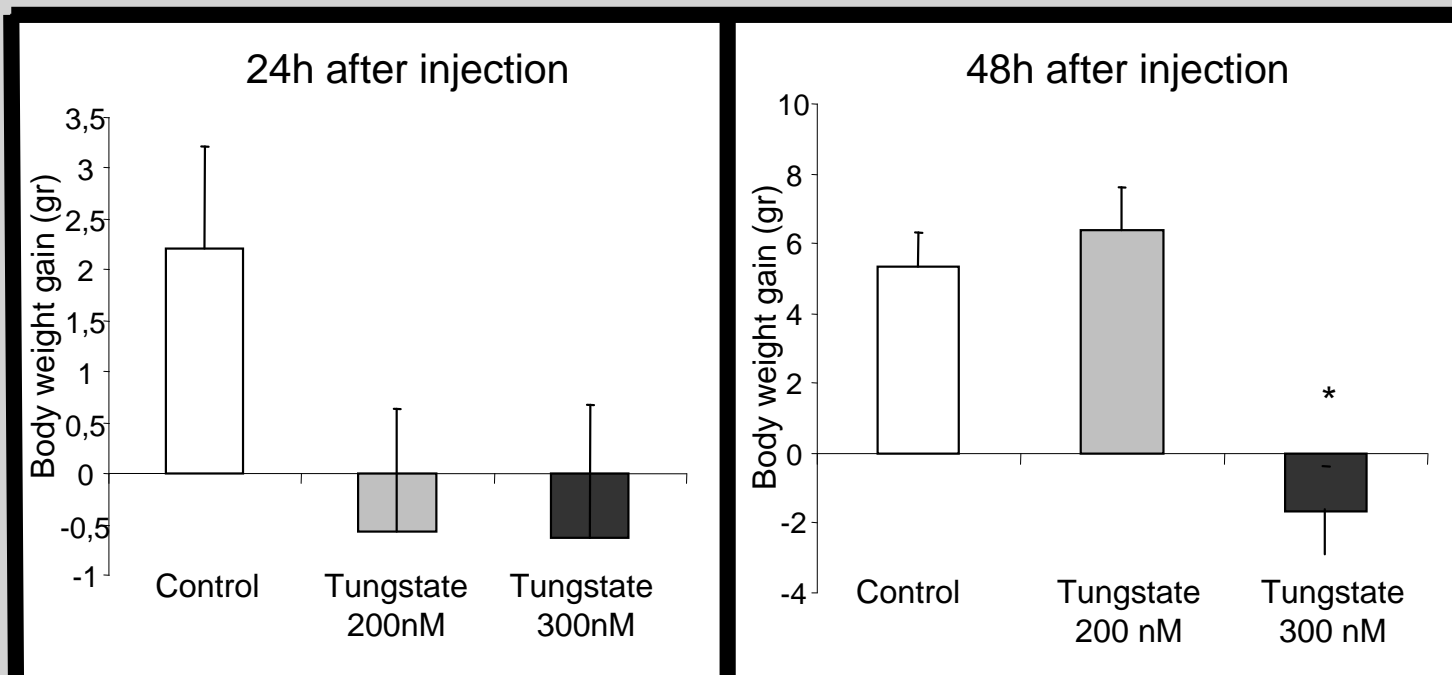
Efectes *in-vivo* del tungstat  
en el SNC

# Objetiu

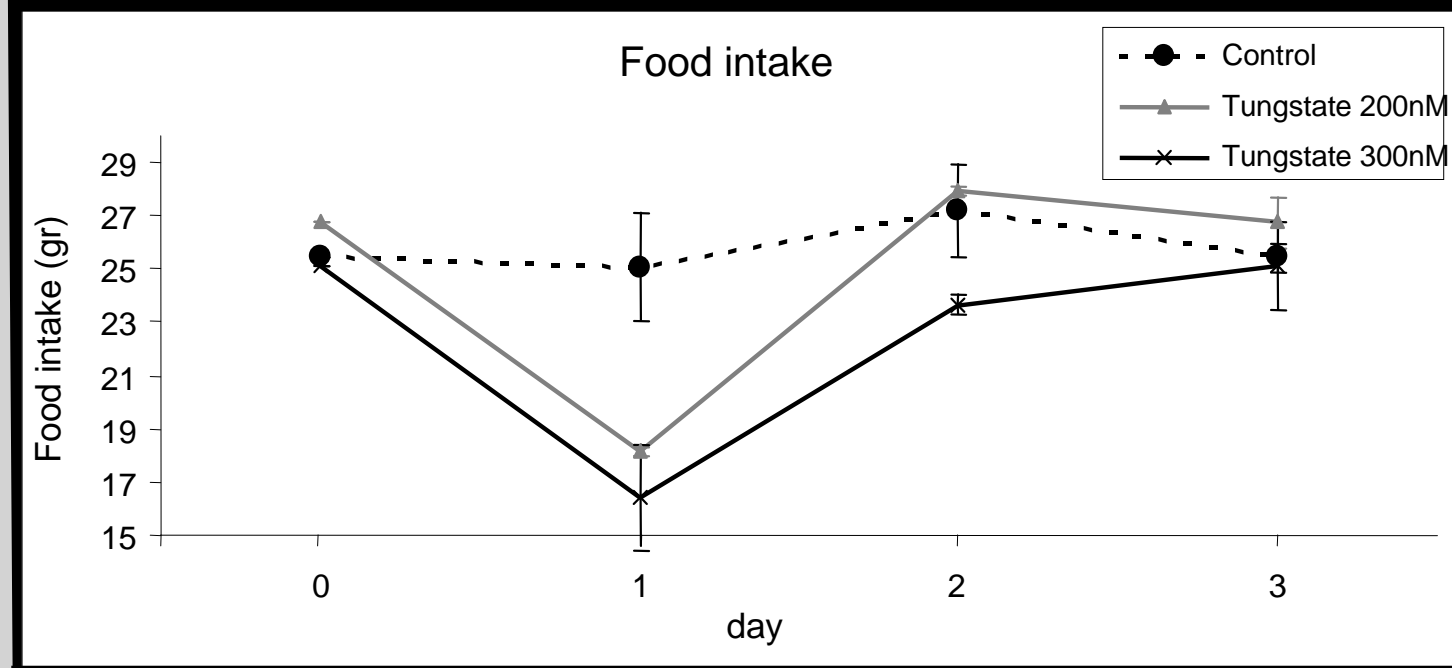
Determinació d'un possible efecte directe del tungstat en el SNC.

# Tractament icv amb tungstat en rates wistar

El tungstate redueix el guany de pes corporal:



El tungstat redueix la ingesta:





# Conclusions

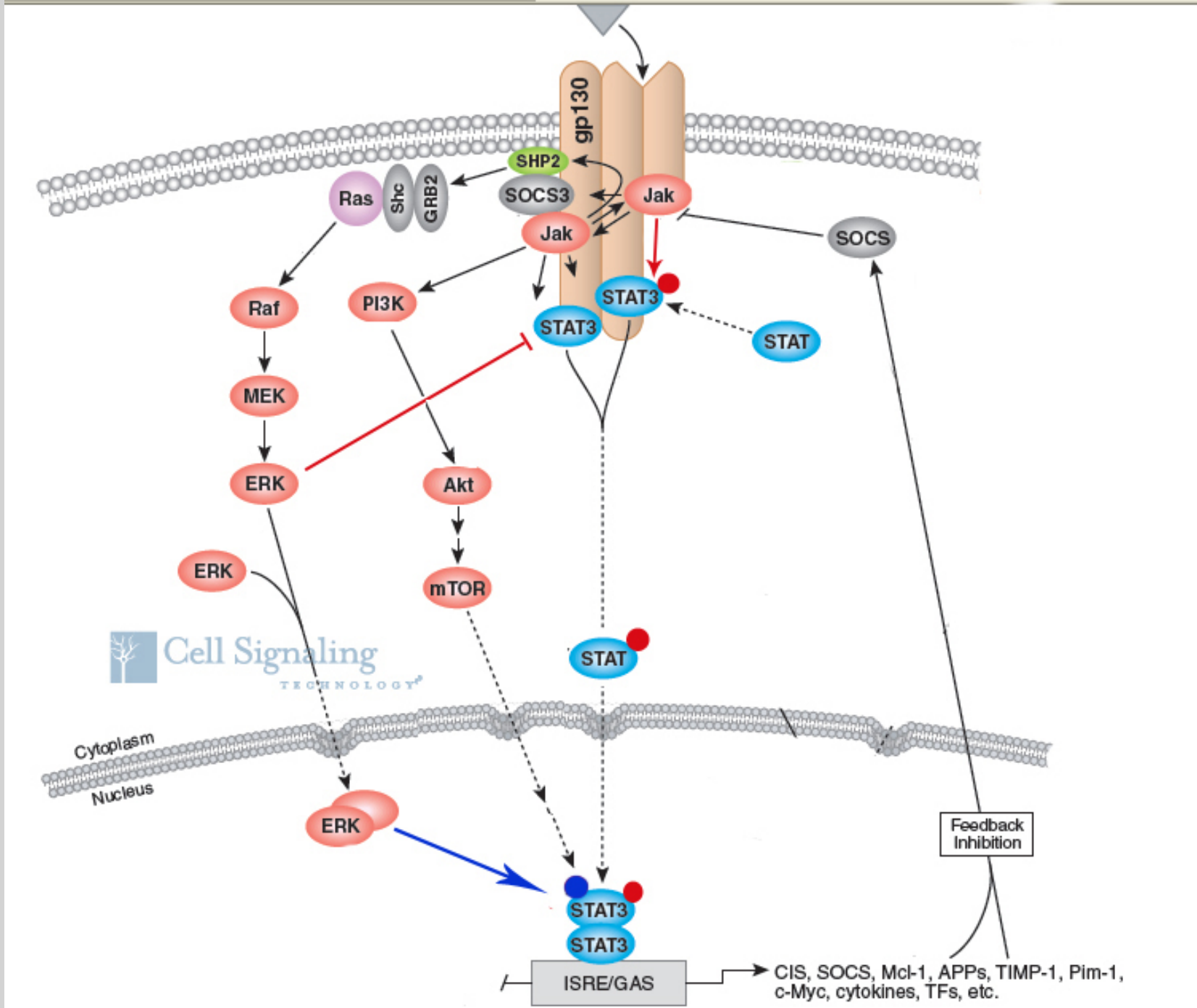
- L'administració central de tungstat redueix el guany de pes corporal, segurament a través del seu efecte sobre la ingesta.
- **El tungstat té un efecte directe sobre el sistema nerviós central.**



## PART II:

Efectes *in-vitro* del tungstat en  
la via de la leptina en el SNC

# Introducció



## Hipòtesi

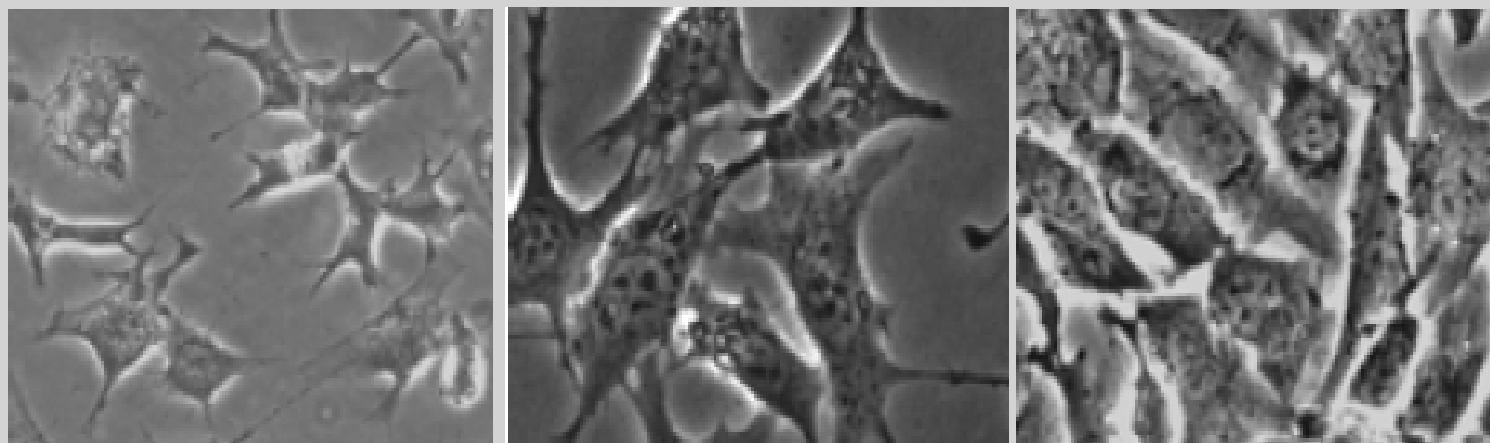
El tungstat actua dins la via de la leptina utilitzant la seva capacitat com a inhibidor de fosfatases, modulant així l'activitat de STAT3.

## Objectiu

Identificar la diana molecular del tungstat dins la via de la leptina, a nivell d'hipotàlem.

# Materials i mètodes

- Línia cel·lular hipotalàmica N29/4
- A la confluència, les cèl·lules es tracten amb leptina (1nM) i/o tungstat (100 $\mu$ M), i es procedeix a l'extracció de les proteïnes o RNA.
- Es realitzen caracteritzacions protèiques mitjançant western blot o d'expressió gènica mitjançant rt-PCR i real-time.





# Estudis proteics

Els resultats de *western blot* mostren que el tractament amb tungstat:

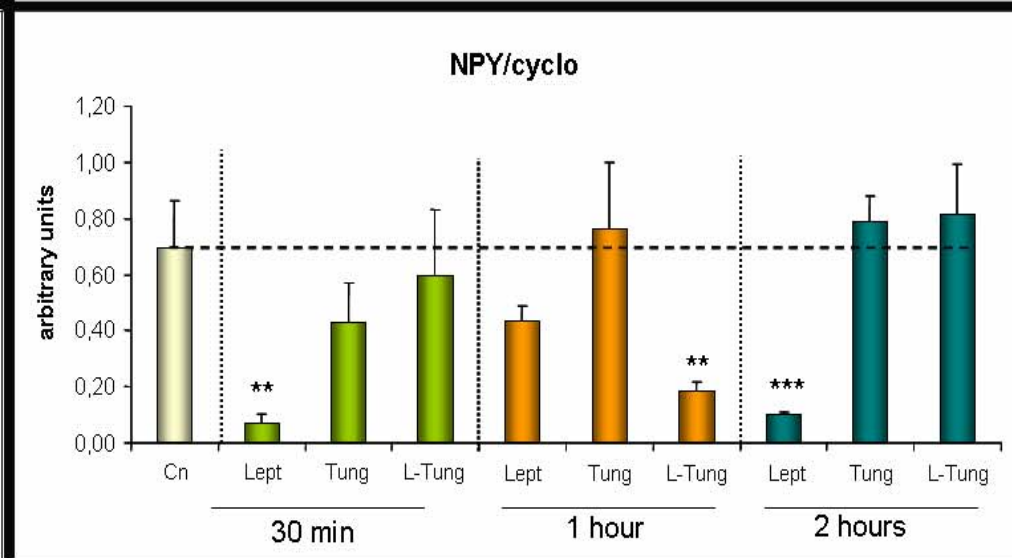
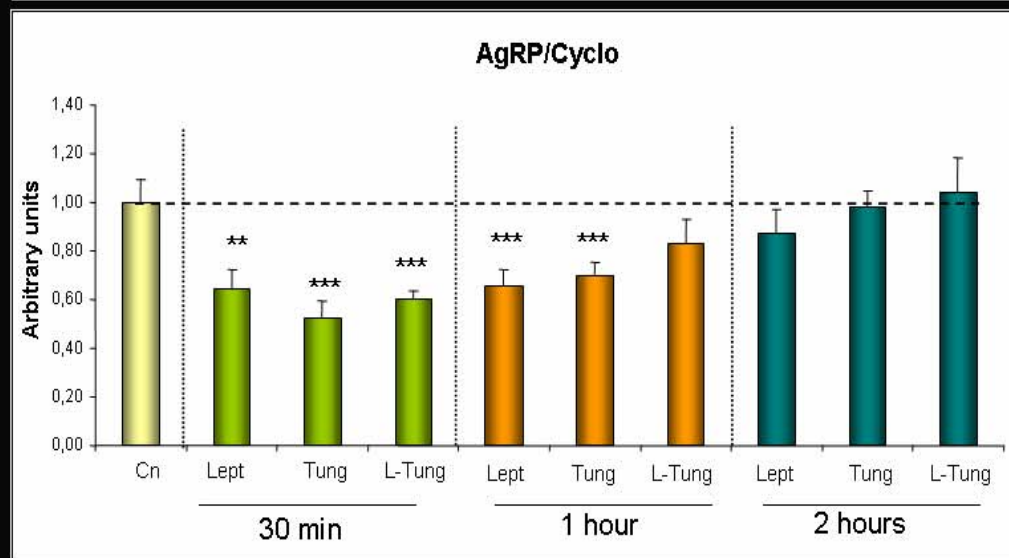
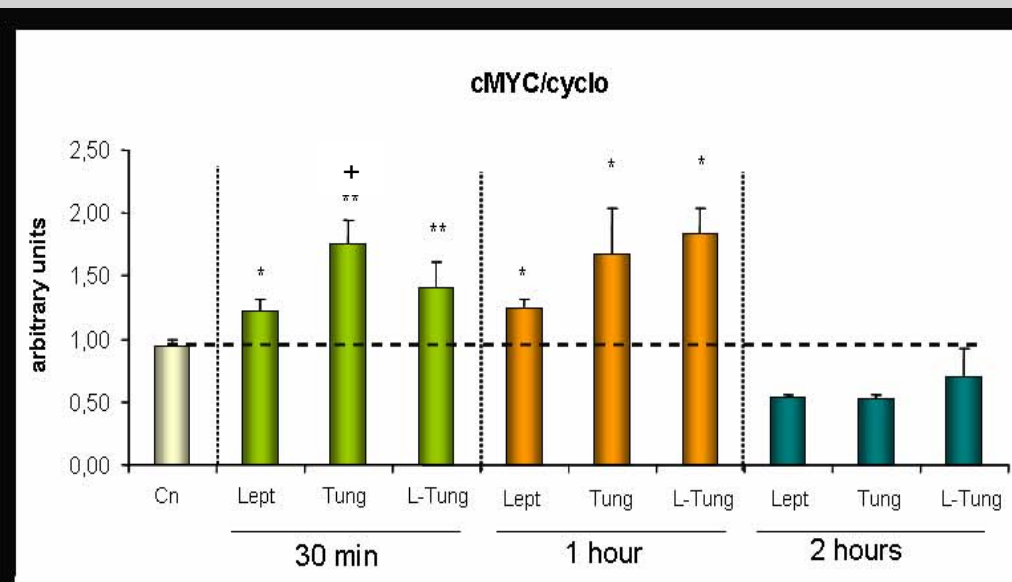
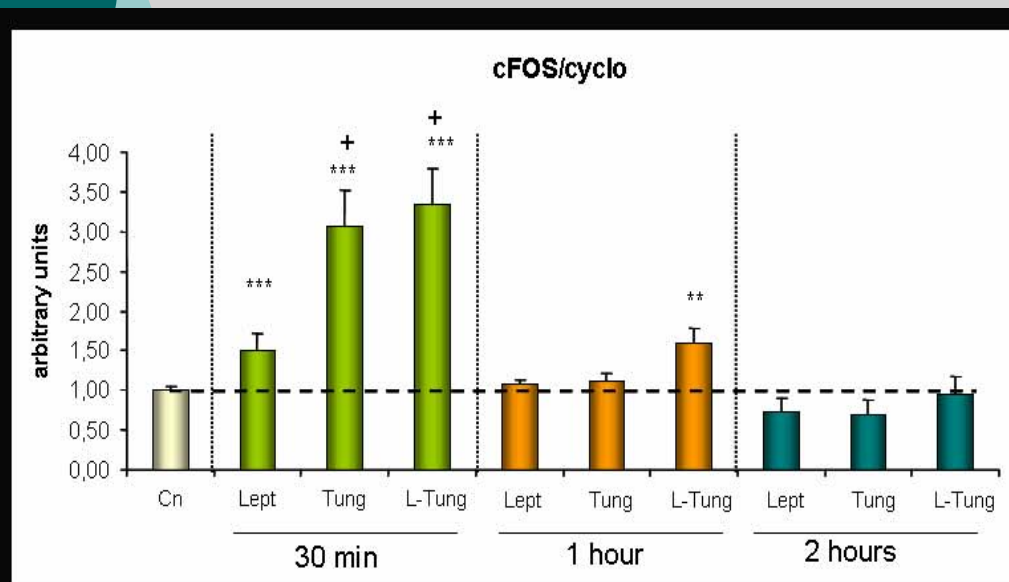
- Augmenta la fosforilació en JAK2
  - Augmenta la fosforilació en Tyr-STAT3
  - Augmenta la fosforilació en ERK
  - Augmenta la fosforilació en Ser-STAT3
- } mimetitza l'acció de la leptina
- Augmenta la proporció de STAT3 dins a nucli vs citosol (resultats no mostrats)



Un augment de la fosforilació en Tyr- i Ser-STAT3 implica un augment en l'activitat d'aquest factor de transcripció: ho comprovem per PCR quantitativa

# Estudis d'expressió gènica

S'estudia l'activitat de Stat3 mitjançant PCR quantitativa, utilitzant alguns gens diana de Stat3 com cFOS, cMYC, AgRP i NPY.





# Estudis d'expressió gènica

Els resultats de *real-time PCR* mostren que el tractament amb tungstat:

- Augmenta l'expressió de cFOS
  - Augmenta l'expressió de cMYC
  - Disminueix l'expressió d'AgRP
- } mimetitza l'acció de la leptina
- No té efectes sobre l'expressió de NPY



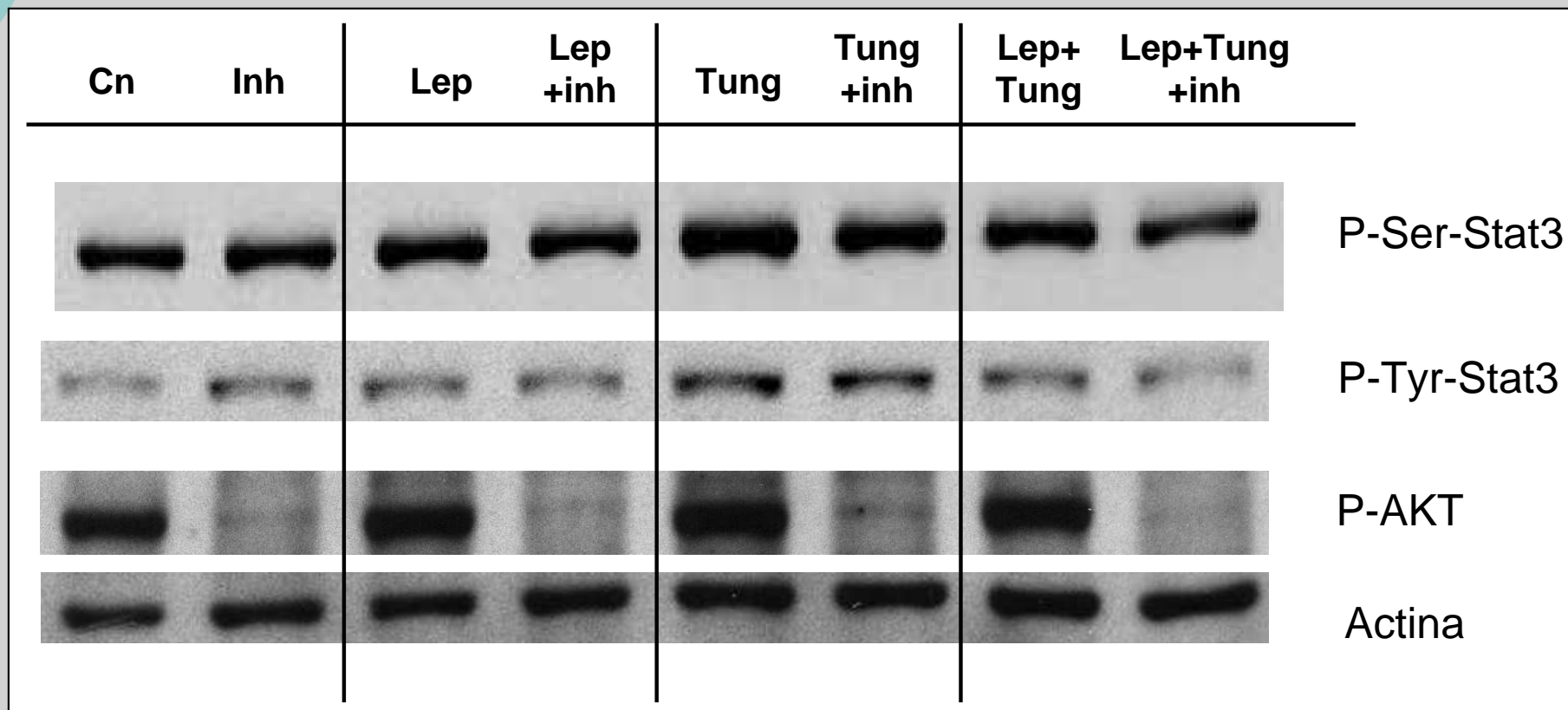
El tungstat incrementa l'activitat de STAT3 com a factor de transcripció.

**Però, quina és exactament la seva diana molecular?**

# Estudis amb inhibidors

Amb la finalitat de determinar la diana molecular del tungstat en la via de la leptina, es van utilitzar diferents inhibidors químics:

La via d'AKT no està involucrada en l'efecte del tungstat

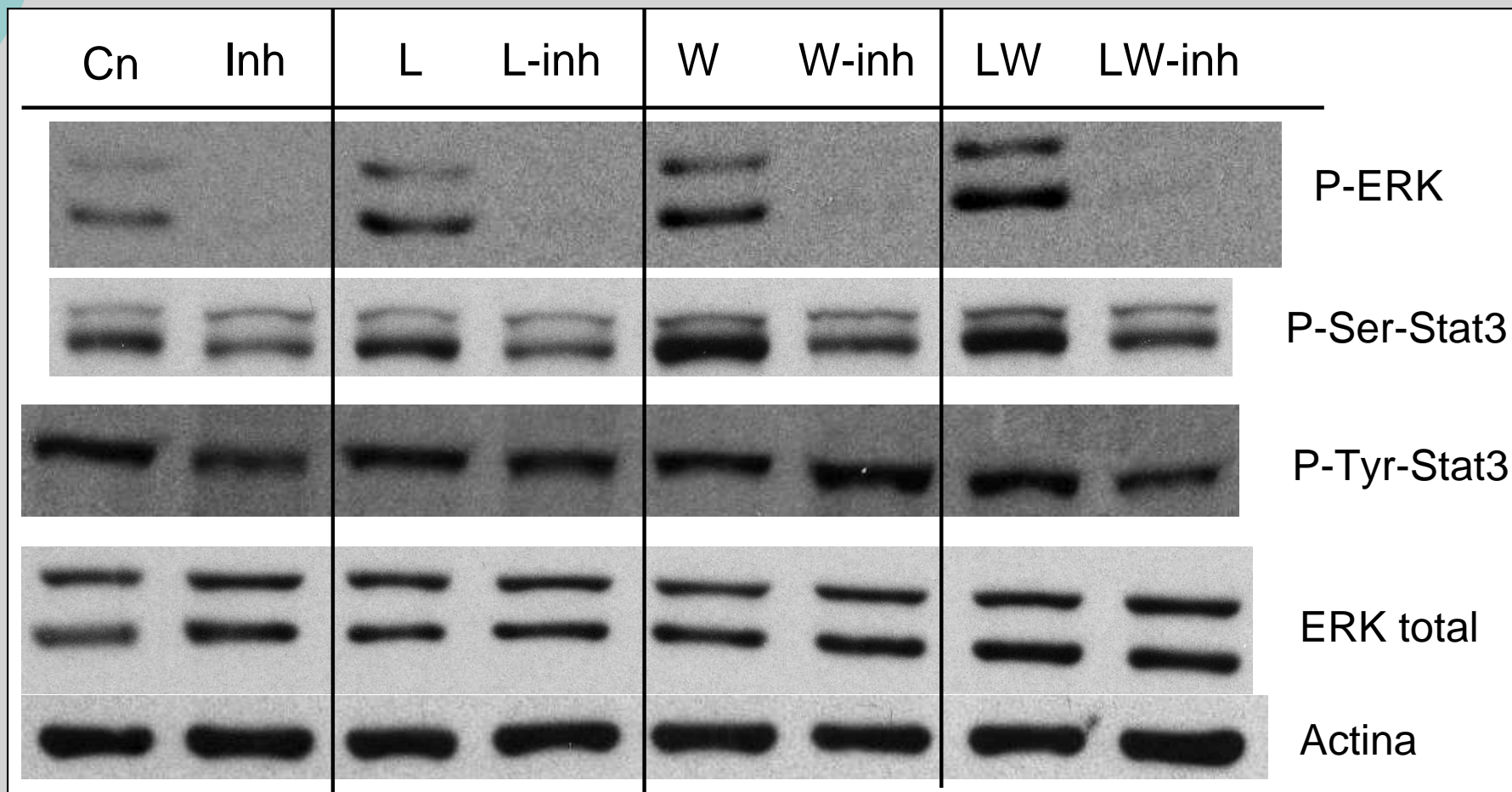


# Estudis amb inhibidors

Amb la finalitat de determinar la diana molecular del tungstat en

Inhibint la via d'ERK, el tungstat perd el seu efecte sobre les fosforilacions d'ERK i p-Ser-Stat3.

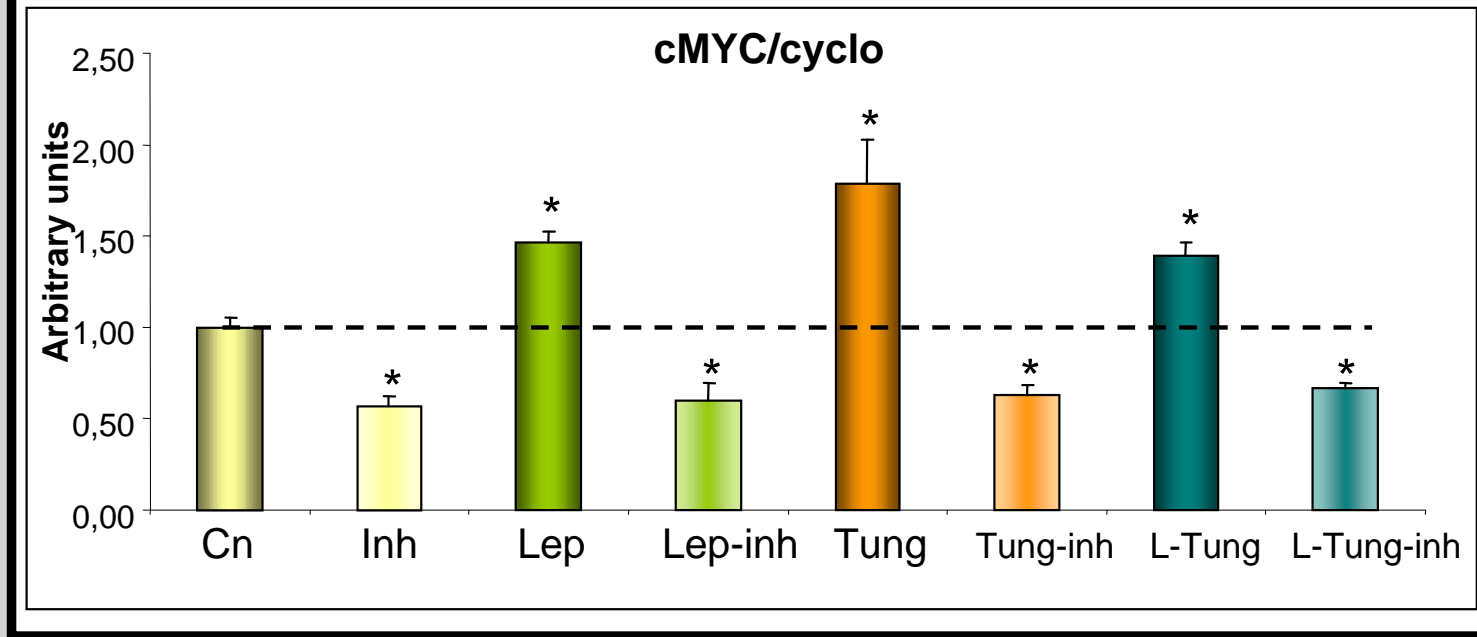
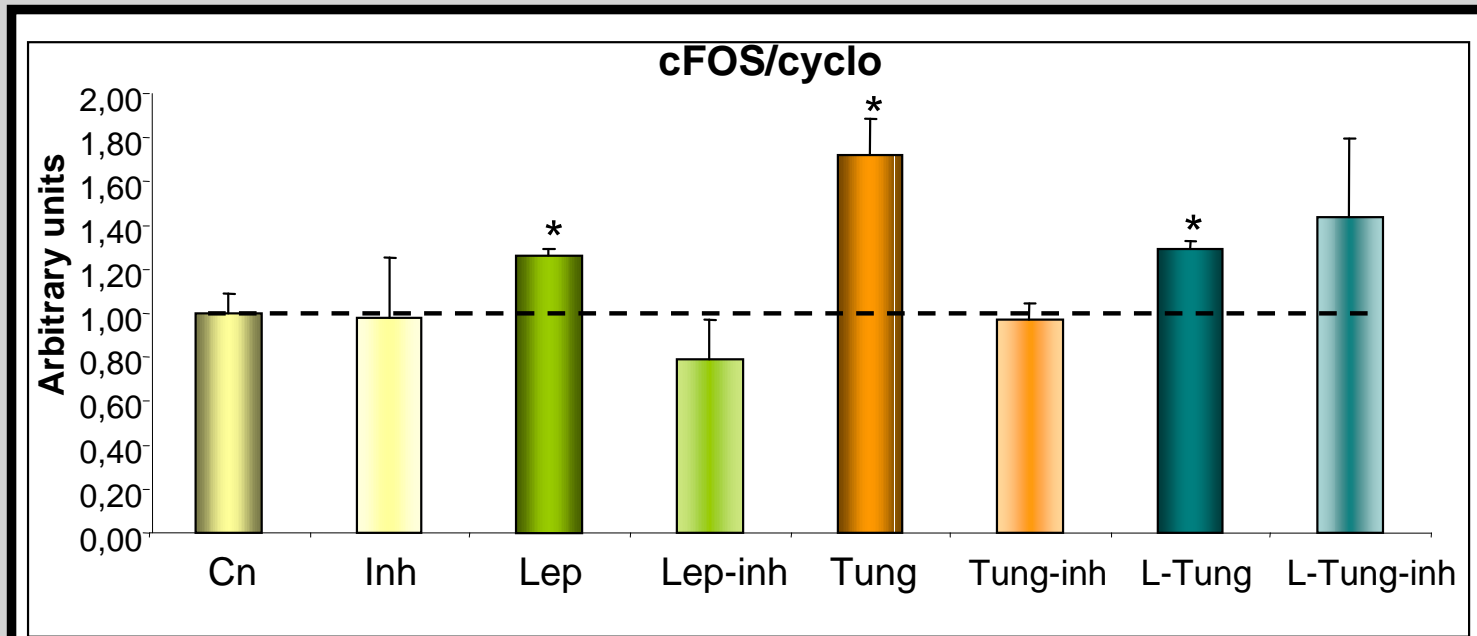
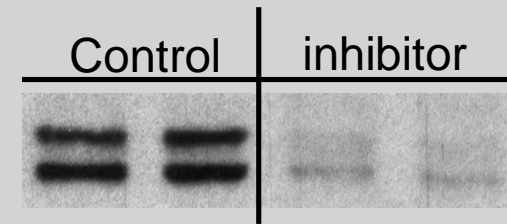
La via d'ERK podria estar involucrada en l'efecte del tungstat.



# Estudis amb inhibidors

Inhibidor d'ERK U0126 → 1 hora pretractament

Leptina/tungstat → 30minuts tractament



# Conclusions

El tractament amb tungstat incrementa l'activitat de Stat3 gràcies a la seva acció sobre p-ERK i p-Ser-STAT3.

# Laboratori de Diabetis i Obesitat

Mamen Carmona  
Gemma Pujadas  
Rosa Gasà  
Ramon Gomis



## Agraïment especial al suport tècnic:

Yaiza Esteban  
Marta Julià



## Finançament:

Ministerio de Ciencia y Tecnología (SAF2006-07382).