



IKER
GAZTE
NAZIOARTEKO
IKERKETA EUSKARAZ

VI. IKERGAZTE

NAZIOARTEKO IKERKETA EUSKARAZ

2025eko maiatzaren 28, 29 eta 30a
Bilbo, Euskal Herria

ANTOLATZAILEA:
Udako Euskal Unibertsitatea (UEU)



Aitortu-PartekatuBerdin 4.0

ZIENTZIAK ETA NATURA ZIENTZIAK

Opuntia stricta* var. *dillenii
estraktuek obesitatearen kontra
dituzten efektuak 3T3-L1 aurre
adipozito eta adipozito helduetan

*Ivan Gomez-Lopez, Itziar Eseberri,
Saioa Gómez-Zorita, M. Pilar Cano
eta María P. Portillo*

259-266 or.

<https://dx.doi.org/10.26876/ikergazte.vi.05.32>

ANTOLATZAILEA



BABESLEAK



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO



LAGUNTZAILEAK



***Opuntia stricta* var. *dillenii* estraktuek obesitatearen kontra dituzten efektuak 3T3-L1 aurre adipozito eta adipozito helduetan**

Ivan Gomez-Lopez^{1,2,3}, Itziar Eseberri^{2,3,4}, Saioa Gómez-Zorita^{2,3,4}, M. Pilar Cano¹, María P. Portillo^{2,3,4}

¹Fitokimika eta Landare Elikagaien Funtzionaltasun Laborategia, Elikagaien Bioteknologia eta Mikrobiologia Saila, Elikagaien Zientzien Ikerketa Institutua (CIAL) (CSIC-UAM), Madril, ²Nutrizioa eta Obesitatea Ikertaldea, Nutrizio eta Bromatologia saila, Farmazia Fakultatea eta Lucio Lascaray Ikerketa Zentroa, Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU), Vitoria-Gasteiz, ³CIBERobn obesitatearen eta nutrizioaren fisiopatologia, Carlos III Osasun Institutua (ISCIII), Vitoria-Gasteiz, ⁴BIOARABA Osasun Institutua, 01006 Vitoria-Gasteiz
Kontakturako e-posta: ivan.gomez@ehu.eus

Laburpena

Opuntia stricta var. *dillenii*, *Cactaceae* familiako landare loredua da, eta indipiku izenez ezagutzen diren fruituak ematen ditu. Fruitu horiek konposatu bioaktiboetan abertasak dira, betalaina eta konposatu fenolikoetan batik bat. Konposatu horiek efektu onuragarria eragin dezakete osasunean, adibidez eragin modulatzailea izan lezakete obesitatean. Ikerketa honetan frogatu da *Opuntia stricta* var. *dillenii*ren fruitu-ehunen estraktu desberdinek (fruta osoa, azala eta pulpa) adipogenesisia areagotu dezaketela 3T3-L1 aurre adipozitoetan eta triglizeridoen metaketa murriztu dezaketela 3T3-L1 adipozito helduetan. Estraktu hauek terapia eraginkorrak izan daitezke obesitateak eragindako nahasmendu metabolikoen tratamendurako.

Hitz gakoak: *Opuntia stricta* var. *dillenii*; betalainak; konposatu fenolikoak; 3T3-L1 aurre adipozitoak; 3T3-L1 adipozito helduak; obesitatean kontrako efektua

Abstract

Opuntia stricta var. *dillenii* is a fruit-bearing species within the *Cactaceae* family that produces a fruit commonly referred to as prickly pear, which is rich in bioactive compounds such as betalains and phenolic compounds. These compounds could play a crucial role in promoting health and could have a modulatory effect in the management of obesity. In the present study it was demonstrated *Opuntia stricta* var. *dillenii* extracts from tissues (whole fruit, peel, and pulp) can increase adipogenesis in 3T3-L1 pre-adipocytes and effectively prevent triglyceride accumulation in 3T3-L1 mature adipocytes mainly by reducing de novo lipogenesis, alongside an increase in triglyceride mobilisation. The identification of novel regulators of adipogenesis that promote hyperplasia, aligning with the lipid-lowering effect in mature adipocytes, may lead to effective therapies for obesity-induced metabolic disorders.

Keywords: *Opuntia stricta* var. *dillenii*; betalains; phenolic compounds; 3T3-L1 pre-adipocytes, adipogenesis; anti-obesity effect in 3T3-L1

1. Sarrera eta motibazioa

Europako Osasun Inkestaren arabera, Espainiako gizon helduen % 16,5, emakume helduen % 15,5 eta haurren % 10 inguru obesoak ziren 2020an (INE, 2022). Obesitatearen prebalentzia handitzen ari da, eta Europan 2035ean emakume guztien % 35ari eta gizon guztien % 39ari eragingo diela aurreikusten da. Obesitatea gehiegizko gantz-metaketa gisa definitzen da, eta gantz-ehunaren estresa eta disfuntzioa areagotzen ditu. Era berean, gehiegizko gantz metaketa horrek obesitatearekin lotutako komorbiditateak garatzea ekar dezake, hala nola gaixotasun kardiobaskularrak, II. motako diabetesa, arazo muskulu-eskeletikoak eta minbizi mota batzuk (Horwitz eta Birk, 2023).

Gantz-ehunaren neurrigabeko hedapenean hainbat faktorek eragiten dute, hala nola dieta (gehiiegizko ahorrakina), jarduera fisiko urria, genetika, hormonak, etab. Dietaren bidezko ekarpen kalorikoak gastu energetikoa gainditzeko duenean, energia gantz gisa metatzen da gorputzean, gantz ehuneko zeluletan (adipozitoetan) hain zuzen ere. Gantz-ehunaren hedapenean era bateratuan gerta daitezkeen bi prozesu metabolikok parte hartzen dute: hiperplasia, non adipozito

kopurua handitzen den adipogenesisia izeneko prozesuaren bitartez adipozito berriak sortzen direlako, eta hipertrofia, gantz ehuneko adipozito helduek euren tamaina handitzen dutenean (Horwitz eta Birk, 2023). Hiperplasia eta hipertrofiak eragindako gantz-ehunaren gehiegizko hedapenak obesitatea eragiten du (Ghaben eta Scherer, 2019).

Obesitatea, heriotza goiztiarraren eta desgaitasunaren arrazoi nagusietako bat da. Mundu-mailan prebalentzia oso handia izanik, obesitatearen prebentzioa eta tratamendua lehentasun da osasun-sistementzat. Hala eta guztiz ere, arrakasta gutxi izaten dute bai prebentzio-estrategiek eta bai obesitatearen tratamendurako diseinatzeko diren elikadura osasungarria eta jarduera fisikoaren preskripzioa barnebiltzen dituzten estrategiak, pazienteen epe luzearako atxikimendua baxua izaten delako. Gauzak horrela, azken urteotan elikagai funtzionalak sona handia hartzen ari dira, osasunarentzat efektu onuragarria duten konposatu bioaktiboekin ekoiztutako elikagaiak, alegia. (Konstantinidi eta Koutelidakis, 2019). Zehazki, elikagaietan naturalki agertzen diren substantziak ikerketen ardatz bilakatu dira obesitatea prebenitzeko edo tratatzeko duten potentziala dela eta. Izan ere, molekula hauek hainbat efektu fisiologiko sor ditzakete obesitatearen kudeaketarako ezinbestekoak izango direnak, besteak beste, efektu antiinflamatorioak, antioxidatzaileak eta lipidoen metabolismoaren erregulatzaileak (González-Arceo et al., 2022; Hadipour et al., 2020).

Zentzu horretan, *Opuntia* spp., txunbera edo indipikondo izenez ezagutzen den *Cactaceae* familiako landare loredunaren fruituak (indipikuak) jomugan jartzen ari dira. *Opuntia* espeziearen baitan 300 aldaera baino gehiago daude. Kanariar Uharteetan (Espainia) hainbat barietate interesgarri daude, hala nola *Opuntia stricta* var. *dillenii*. Landare hau modu basatian hazten da eta bere fruituen kontsumoa tokikoa da. Kaktus honen indipikuak (fruituak), konposatu bioaktiboetan aberatsak dira, betalaina eta konposatu fenolikoetan batik bat (Gómez-López et al., 2021). Betalainak, landareetan metabolito sekundario gisa sintetizatutako pigmentu nitrogenatuak dira, eta indipikuen kolore bizien erantzuleak dira. Konposatu hauen baitan bi talde nagusitzen dira, betazianinak, kolore gorri-moreen ihardesleak eta betaxantinak, kolore hori-laranjen ihardesleak. *Opuntia stricta* var. *dilleni*ren fruituak kolore more iluna izanik (1. irudia), betazianinetan aberatsak dira, batez ere betanina, neobetanina eta filokaktinetan. Indipikuak konposatu fenoliken iturri ere badira, bi taldetan ere bana daitezkeenak: azido fenolikoak eta flabonoideak. Fruitu hauek, azido pizidikoan eta flabonoidean (isorhamnetina-glukosidoetan) aberatsak dira bereziki (Gómez-López et al., 2021).

Konposatu horiek frutaren itxurarekin (kolorea) eta zaporearekin lotuta egoteaz gain, onura potentzialak izan ditzakete giza osasunengan (Dhuli et al., 2023; Kashif et al., 2022; Stintzing eta Carle, 2004). Izan ere, betalainen inguruko interesa areagotu egin da azken urteetan, izan dezaketen efektu antiinflamatorioa, antioxidatzailea, bakterioen aurkakoa edo lipido-metaketaren murrizteagatik, besteak beste (Eseberri et al., 2024). Bestetik, konposatu fenolikoek izan dezaketen balizko efektuen artean, hanturaren aurkako propietateak, antioxidatzaileak eta minbiziaren aurkakoa daude (Antunes-Ricardo et al., 2014; Antunes-Ricardo et al., 2015; Zeghib et al., 2022).

Hainbat ikerketek, elikagaietatik erauzitako konposatu bioaktiboak obesitatearen prebentzioan eta/edo tratamenduan eraginkorrak izan daitezkeela frogatu dute (Eseberri et al., 2019; Gómez-Zorita et al., 2013; González-Arceo et al., 2022). Ildo horretan, *Opuntia stricta* var. *dilleni*ren indipikuak baliagarri izan daitezke konposatu bioaktiboan iturri bezala.

1. irudia. Kanariar uhartetako (Espainia) *Opuntia stricta* var. *dilleni* (barietate basatia).



2. Arloko egoera eta ikerketaren helburuak

Ikerketen arabera *Opuntia* spp. fruituetan aurkitutako konposatu bioaktiboek, betalainak eta isorhamnetinak barne, adipogenesis, lipogenesis eta lipolisia inplikaturako geneen espresioa erregulatzen gaitasuna dute (Eseberri et al., 2024; Khalilpourfarshbafi et al., 2019; Lee et al., 2009; Yahaghi et al., 2020). Ildo horretan, ikerketa berri batek aditzera eman du, *Opuntia ficus-indicaren* hiru barietateetatik eratorritako estraktuak (*Pelota*, *Colorada* eta *Sanguinos*) lipido murizpena eragin dezaketela, 3T3-L1 aurre adipozitoetan eta adipozito helduetan (Eseberri et al., 2024). Erabilitako estraktuak betalaina eta konposatu fenolikoetan aberatsak ziren. Ondorioz, *Opuntia ficus-indicaren* estraktuak, obesitatea maneiatzeko tresna eraginkorra izan daitekeela ondorioztatu daiteke, ikerlan gehiagoren beharra badago ere (Eseberri et al., 2024). Aurkikuntza horietan oinarrituta, *Opuntia stricta* var. *dillenii*ren estraktuak, betalaina eta konposatu fenolikoetan aberatsak direnak ere, baliagarriak izango direla obesitatearen maneiatzeko

Hori dela eta, ikerketa honetan *Opuntia stricta* var. *dillenii*ren indipikuetatik (fruitu oso, azal eta pulpa) eta fruitu-zapatik (bagazo izaneko azpiproduktutik) eratorritako estraktuak obesitatean izan dezaketen efektua aztertu da, 3T3-L1 aurre adipozito eta adipozito helduetan. Horretarako, lau estraktuak modu jasangarri eta disolbatzaile ez kutsakorrek erabiliz (kimika berdea erabiliz) lortu dira eta errendimendu handiko kromatografia likidoaren (HPLC) bidez karakterizatu dira. Zelulen tratamendurako hautatutako estraktuen dosiak 10, 25, 50 eta 100 µg/mL-koa izan dira. Tratamenduak bi modutan egin dira: alde batetik aurre-adipozitoak fase adipogenikoan (0. egunetik - 8. Eguna; 48 ordu) tratatu dira, eta bestetik adipozito helduen tratamendurako 12. egunean, 24 orduz. Gantzaren metaketa triglizeridoak kuantifikatuz ebaluatu da, tratamendu-dosi desberdinetan. Bestalde, estraktu horien eragina justifika lezaketen baliozko ekintza mekanismoak definitu dira, maila transkripzionalan (espresio genikoa, PCR-RT teknika bidez) eta transkripzioaren ondoren gertatutako erregulazioa (proteinen espresioa, Western Blot teknikaren bidez).

Aipaturiko ikerketa Ivan Gomez Lopez-en “*Opuntia stricta* var. *dillenii* obesitatea maneiatzeko konposatu bioaktiboetan aberatsak diren estraktu berdeen iturria” izenburua duen doktorego-tesiaren atal gisa argitaratu da (Gómez-López et al., 2024a; Gómez-López et al., 2024b). Edonola ere, artikulu honen helburua *Opuntia stricta* var. *dillenii*ren estraktuak, bai aurre adipozito eta bai adipozito helduetan izan duten efektu bateratua erakustea da; modu horretan, estraktuek obesitatearen aurkako prozesu osoan izan dezaketen eraginaren ikuspegi osoa emango da, ekintza-mekanismoak argituz.

3. Ikerketaren muina

3.1 *Opuntia stricta* var. *dillenii* estraktuen karakterizazioa

Estraktuen HPLC karakterizazioari dagokionez, laburbilduz, lau estraktuak betalaina eta konposatu fenolikoetan aberatsak dira. Fruituaren kolore more ilunak adierazten duen bezala (1. irudia), estraktuak betazianinetan aberatsak dira, betanina, isobetanina, filokaktina eta neobetanina konposatu nagusiak izanik. Estraktuen artean, landare ehunetatik lortutakoak (fruitu oso, azal eta pulpa) betalainetan aberatsagoak dira, bagazotik (azpiproduktutik) lortutakoak baino. Konposatu fenolikoei dagokienez, azido pisidikoa, azido fenoliken artean konposatu nagusia da. Konposatu honek berebiziko garrantzia dauka, landare gutxi batzuetan aurki baitaiteke. Flabonoideei erreparaturik, isorhamnetin-glucosil-ramnosil-pentosidoa (IG2) konposatu nagusia den arren, indipiku mota hau kerzetina-glukosidoen iturri ere bada, Kertzetina-3-O-ramnosil-errutinosido (QG3), Kertzetina glukosido (QG1) — Kertzetina hexosil pentosil ramnosido eta Kertzetina glucósido (QG2) — Kertzetina hexosa pentosido, izanik, besteak beste. Karakterizazio osoa Gomez-Lopez et al. (2024a) artikuluan topa daiteke.

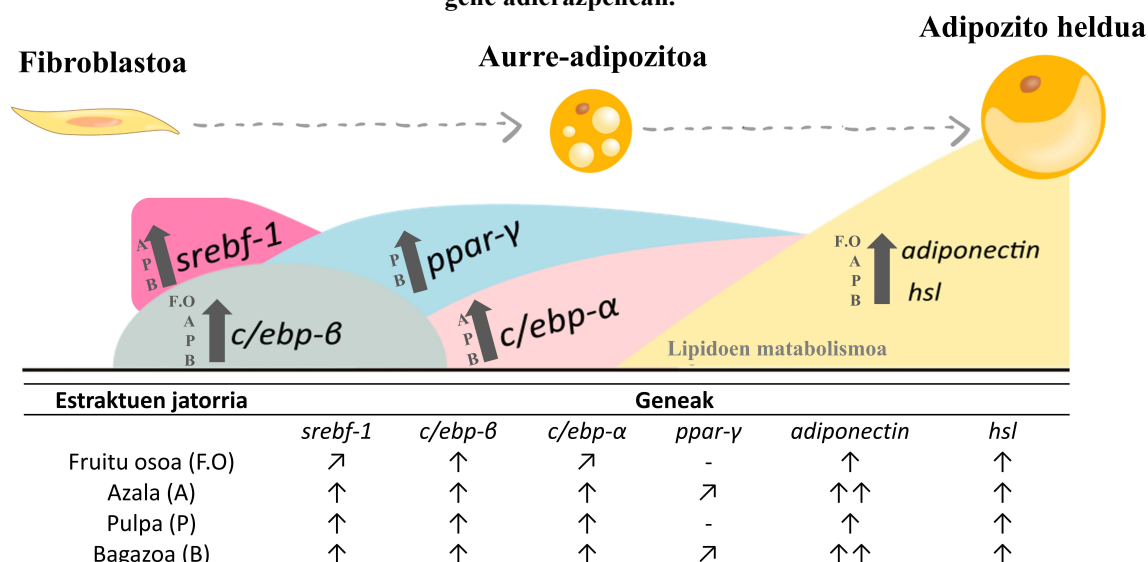
3.2 Estraktuen efektua aurre adipozitoetan

Emaitzen arabera, heltze prozesuan dauden 3T3-L1 aurre-adipozitoetan *Opuntia stricta* var. *dillenii*etik eratorritako estraktuak (fruitu oso, azal, pulpa eta bagazotik) adipogenesisia sustatzeko gaitasuna dute, zeluletako lipidoen metaketa areagotuta zegoelako zelulen tratamendua eta gero (Gómez-López et al., 2024b). *Opuntia stricta* var. *dillenii* espeziearen erauzkinek adipogenesisian duten efektuaren inguruko beste ikerketarik ez dago. Aitzitik, beste *Opuntia* spp. batzuen azal eta

pulpa estraktuak joera berdina erakutsi dute. *Opuntia ficus-indica*-ren pulpa estraktuak, aurre adipozitoetan triglizeridoen metaketa handitzeko ahalmena erakutsi zuten (Eseberri et al., 2024). Beste ikerketa batean, 3T3-F442A adipozitoen bideragarritasuna handitzen zela ikusi zuten *Opuntia Streptacantha* kladodio estraktuen bidez 10 egunetako tratamendua egin ondoren (Héliès-Toussaint et al., 2020).

Adipogenesia, prozesu biologikoa da zeinetan zelula aitzindariak adipozitoetan bereizten diren. Helburua adipozito helduak sortzea da eta prozesua gene desberdinen kate-erreakzioa da (2. irudia). *Opuntia stricta* var. *dillenii*ren estraktuek adipogenesian eragiten dituzten aldaketak ezagutzeko, ekintza-mekanismoak alegia, prozesu horretan funtsezko rolak betetzen dituzten hainbat generen adierazpena neurtu zen. Desberdintze-prozesuan, lehen transkripzio-faktoreak CCAAT transkripzioaren koaktibatzaileari lotzen diren C/EBP β eta C/EBP δ dira (Ntambi eta Young-Cheul, 2000). Hauek adipogenesia areagotu eta bizkortzen dute, peroxisomen ugalketarako γ hartzailearen (PPAR γ) espresioa eragiten dutelako. Beste transkripzio-faktore garrantzitsua SREBP 1, c isoformakoaren zatiketaren proteina aktibatzailea (SREBP1c) da. Transkripzio faktore horren adierazpena insulinararen erantzunarekin lotuta dago, eta adipogenesia estimulatzeko gai da PPAR γ -ren adierazpena eraginez (Kim et al., 1998; Tian et al., 2016). Bestalde, PPAR γ -ren eragin garrantzitsuenetako bat C/EBP α transkripzio-faktorearen aktibazioa da (Wu et al., 1999). Fibroblastoetan, C/EBP α gain-adierazpena nahikoa da adipozitoetarako bereizketa bultzatzeko, nahiz eta indukzio horrek PPAR γ beharrezkoa duen (2. irudia) (Ghaben eta Scherer, 2019).

2. irudia. *Opuntia stricta* var. *dillenii* estraktuen efektua 3T3-L1 aurre adipozitoetan, adipogenesiaren gene adierazpenean.



Geneak: *c/ebp*: CCAAT transkripzioaren koaktibatzaileari lotzen den (α, β, δ) proteina; *sreb-1c*: SREBP hausturak aktibaturiko 1 proteina, c isoforma, *ppar-γ*: Peroxisomen ugalketarako γ hartzailea; *hsl*: Hormonekiko sentikorra den lipasa.

Geneen adierazpena: kontrolarekiko handituta Student's *t* testa erabiliz (↗: $p \leq 0,1$ ↑: $p < 0,05$ ↑↑: $p < 0,01$).

Lau erauzkinekin tratatutako zelulek *c/ebp-β* genearen adierazpena handituta zuten. Gainera, azal, pulpa eta bagazoaren estraktuek nabarmen handitu zuten *sreb-1* eta *c/ebp-α* geneen adierazpena (2. irudia). Fruitu osoaren erauzkinekin tratatutako zeluletan, berriz, gene horietan adierazpen handipen joera baino ez zen hauteman. *Ppar-γ* genearen espresioari dagokionez, balio altuagoetarako joera ikusi zen azal- edo bagazo-erauzkinekin tratatutako aurre-adipozitoetan. Emaizta horiek adierazten dute, aurretiaz esandakoarekin bat etorriz, C/EBP- β eta SREBP-1c gainadierazpenak adipogenesia areagotu dezakeela, hurrengo urratsetako transkripzio-faktoreen adierazpena eragiten dutelako, hala nola PPAR- γ eta C/EBP- α -ena. Izan ere, ikerketa honetan joera hori ikusi da. Literaturan ez dago *Opuntia stricta* var. *dillenii*ren inguruko ikerketarik, beraz ezinezkoa da beste ikerketekin alderatzea. Hala ere, aztertutako estraktuen jarduera biologikoa konposatu bioaktiboen profilari egotz dakioke, batez ere betalaina, azido fenolikoei (azido pizidikoa) eta flabonoideei. Zenbait flabonoidek 3T3-L1 zeluletan efektu proadipogenikoa erakutsi dute, PPAR- γ , C/EBP- α , eta adiponektinaren adierazpen genikoa handituztearen bidez (Sakurai et al., 2009). Historikoki, adipogenesia murrizteko gaitasuna duten substantziak obesitatearen aurkako etorkizun handiko tratamenduak direla pentsatu izan ohi da. Hala ere, gaur

egun, adipogenesiak eragindako hiperplasiak gantz-ehunaren osasuna hobetu dezakeela aitortu da, adipozitoetan hipertrofiak eragindako arazo metaboliko negatiboak indargabetu ditzakeelako (profil proinflamatorioa, intsulinarekiko erresistentzia, etab.) (Ghaben eta Scherer, 2019; Longo et al., 2019; Zhao et al., 2021). Gainera, adipozitoek lipidoak modu eraginkorrean metatzeko duten gaitasuna bermatzen bada, lipidoen metaketa ektopiko toxikoa (lipotoxikotasuna) saihestu daiteke beste organo eta ehun batzuetan, hala nola muskulu eskeletikoan, gibelean eta bihotzean (Ghaben eta Scherer, 2019).

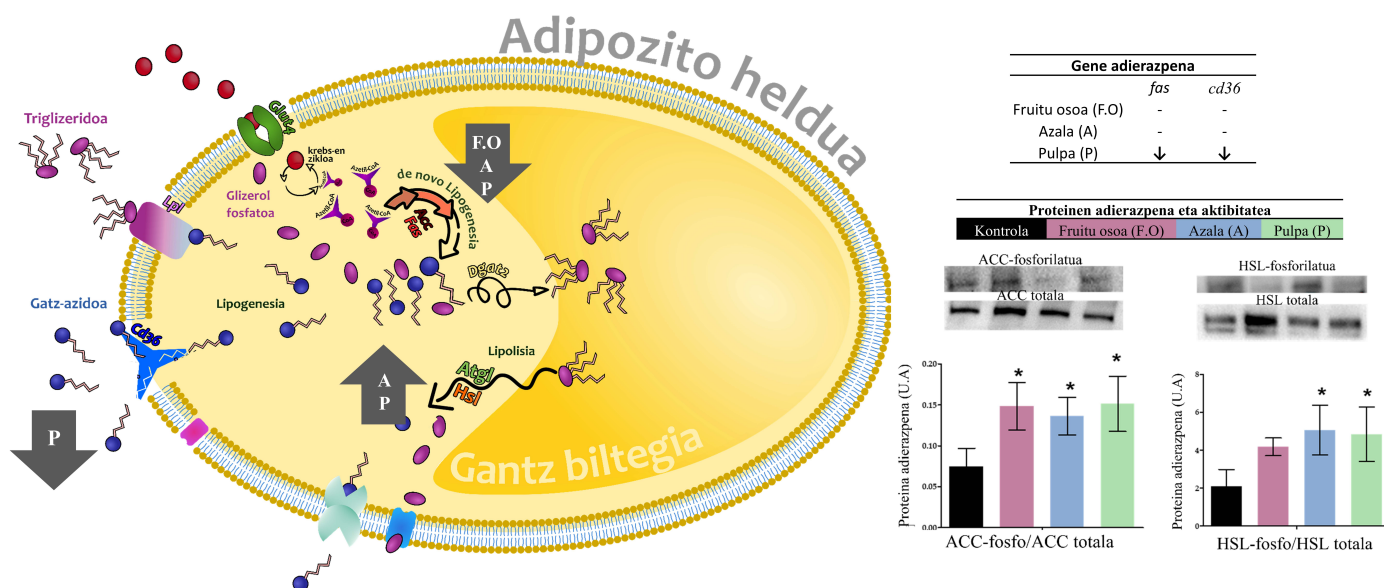
Desberdintze-prozesuaren amaieran adipozito helduek heldze-faseari lotutako markatzaile bereizgarriak adierazten dituzte. 3T3-L1 aurre-adipozitoetan frogatutako estraktu guztiek adiponektina eta *hsl* geneen espresio mailak nabarmen handitu zituzten (2. irudia). Adiponektinak ekintza antiinflamatorioa eta intsulinarekiko sentikortasunaren aldeko eragin positiboak ditu, beraz nabarmentzekoa da *Opuntia stricta* var. *dillenii*ren estraktuek bere espresioa erregulatzearen bidez profil metaboliko osasungarriagoa sustatzen dutela (Villarreal-Molina eta Antuna-Puente, 2012).

3.3 Estraktuen efektua adipozito helduetan

Adipozito helduen kasuan, *Opuntia stricta* var. *dillenii* fruta-ehunen estraktuek (fruitu oso, azala eta pulpa) triglizeridoen metaketa murriztea eragin zuten, 50 µg/mL-ko dosian edo kontzentrazio altuagoetan (Gomez-López et al., 2024a). Bagazoaren kasuan aldiz, ez zen efekturik atzeman. *Opuntia stricta* var. *dillenii*ren estraktuak ez dira inoiz 3T3-L1 adipozito helduetan aztertu orain arte. Hala ere, gure datuekin bat eginez, *Opuntia ficus-indica* L. Mill-en estraktuekin egindako ikerketa batean 3T3-L1 adipozito helduetan gantz metaketaren murrizpena ikusi zen gure laborategian eginiko beste ikerlan batean (Eseberri et al., 2024). Beste ikerketa batean ikusitakoaren arabera, Pitayaren fruitutik (*Hylocereus Polyrhizus* Cv. *Jindu*) lortutako erauzkinek, zeluletako lipidoak murrizteko efektua dute. Ikertzaileen esanetan, eragin murriztailea estraktuek dituzten betazianinen edukiari egotz lekieke (Khoo et al., 2022). Beraz, *Opuntia stricta* var. *dillenii*ren gantz metaketaren murrizpenaren erantzuleak, betalaina eta konposatu fenolikoak izan litezke.

Opuntia stricta var. *dillenii* estraktuek 3T3-L1 adipozito helduen gantz metaketaren murrizketaren erantzulea den ekintza mekanismoa estraktuaren jatorriaren arabera da. Alde batetik, pulparen estraktuak *de novo* lipogenesiaren parte den gantz azido sintasa (*fas*) genearen adierazpena murrizteko ahalmena du (3.irudia).

3. irudia. Adipozito helduen lipogenesiaren eta lipolisiaren gene-adierazpenaren ikuspegi orokorra eta erauzkinen efektuaren laburpena.



Geneak eta Proteinak: *glut 4*: 4 motako glukosa-garraiatazailea; *acc/ACC*: Azetil koentzima A karboxilasa; *fas*: Gantz-azido sintasa; *cd36*: Txatar-biltzaile 36 hartzailea; *lpl*: Lipoproteina lipasa; *dgat2*: Diazilglizerol O aziltransferasa 2; *atgl*: Gantz ehuneko triglizeridoen lipasa; *hsl/HSL*: Hormonekiko sentikorra den lipase. **Gezia gora** edo **izartxoak (*)**: gene adierazpen edo proteina aktibitatea handituta kontrolarekiko Student's *t* testa erabiliz ($p < 0,05$). **Gezia behera** edo **izartxoak (*)**: gene adierazpen edo proteina aktibitatea txikituta kontrolarekiko ($p < 0,05$).

Bestetik, fruitu oso, pulpa eta azal estraktuek azetil koentzima A karboxilasa (ACC) entzimaren jarduera murriztu dezaketela frogatu da, proteina mailan ACC-fosfo/ACC-totala erlazioa ebaluatuz. ACC entzima mugatzailea dela kontuan hartuta, eta pulparen estraktuak *fas*-en adierazpena murriztu zuela, erauzkinek gantz-azidoen bide anabolikoa eteten dutela ondorioztatu genezake (*de novo* lipogenesis) (3.irudia). Bide lipolitikoari erreparatuz, azal eta pulpa estraktuek hormonekiko sentikorra den lipasa (HSL) entzimaren jarduera areagotu dezaketela frogatu da transkripzio ondoko mailan (HSL-fosfo/HSL ratio ebaluatuz). HSL, triglizeridoen katabolismoaren entzima mugatzailea izanik, pulpa eta azal estraktuak triglizeridoen hidrolisia eragin dezaketela ondorioztatu daiteke (Ahmadian et al., 2007). Pulparen kasuan, triglizeridoak murrizteko gaitasuna gantz-azidoen atxikipena gutxitzearen ondorio ere izan daiteke. Izan ere, pulparekin tratatutako zelulek txatar biltzaile 36 hartzaile (*cd36*) mintz proteinaren adierazpen genikoa murriztua dute, eta honek gantz azidoen atxikipenean eragin nabarmena dauka, azken batean adipozitoen gantz kantitatearen murrizketari eraginez (3. irudia).

4. Ondorioak

Opuntia stricta var. *dillenii* fruitu oso, azal, pulpa eta bagazotik lortutako estraktuek adipogenesis areagotu dezakete 3T3-L1 aurre-adipozitoetan. Gainera, estraktuek adiponektinaren goranzko erregulazioaren bidez, hantura arintzeko potentziala dutela frogatu da. Konposatu pro-adipogenikoek obesitateari lotutako komorbiditateei aurre egiteko duten potentziala kontuan hartuta, estraktu hauek baliotsuak izan daitezke etorkizuneko garapen terapeutikorako. Horrez gain, fruitu osoaren, azal eta pulparen estraktuak, eraginkorrak dira 3T3-L1 adipozito helduetan triglizeridoen metatzea sahiesteko. Kasu honetan, *de novo* lipogenesiko entzimen aktibitatea murriztu dezaketela iradokitu daiteke, triglizeridoak sortzeko gantz-azidoen eskuragarritasuna mugatuz. Bestalde, triglizeridoen mobilizazioa ere areagotzen dute estraktuek lipolisia aktibatze gaitasuna izan dezaketelako.

Lortutako emaitzak kontuan hartuta, hiperplasia sustatuz adipogenesis erregulatzen duten eta adipozito helduetan lipidoak murrizteko gaitasuna duten *Opuntia stricta* var. *dillenii* estraktu naturalak obesitateak eragindako nahasmendu metabolikoetarako terapia eraginkorrak garatzeko lagungarriak izan daitezke, adibidez elikagai funtzionalak garatzeko osagai bezala. Gainera, konposatu bioaktibo horien iturriak kaktusa dela kontuan izanik eta estraktuak kimika berdearen printzipio erabiliz lortu direla, iturri jasangarriak direla proposatu genezake. Ikuspegi horrek, baliabideen eraginkortasuna maximizatzeaz gain, iraunkortasun-printzipioekin bat egiten du, baliabide naturalen erabilera arduratsua sustatuz.

5. Etorkizunerako planteatzen den norabidea

Lortutako emaitzak PID2020-118300RB-C21 eta C22 proiektu nazionalekin finantzatutako proiektuaren lehen fasea dira. Estraktuak lortu eta zeluletan dituzten ondorio onuragarriak zehaztu ondoren (bai adipozito zein hepatozitoetan), hurrengo urratsa *in vivo* ikerketak egitea da saguekin (abian dago). Kasu honetan, estraktu hauek sindrome metabolikoan daukaten efektua aztertu nahi da eta baita ere konposatuen bioiragarritasuna eta metabolismoa (metabolomika).

6. Erreferentziak

- Ahmadian, M., Duncan, R. E., Jaworski, K., Sarkadi-Nagy, E. eta Sul, H. S. (2007). Triacylglycerol metabolism in adipose tissue. *Future Lipidology*, 2(2), 229-237. <https://doi.org/10.2217/17460875.2.2.229>
- Antunes-Ricardo, M., Gutiérrez-Urbe, J. A., Martínez-Vitela, C. eta Serna-Saldívar, S. O. (2015). Topical Anti-Inflammatory Effects of Isorhamnetin Glycosides Isolated from *Opuntia ficus-indica*. *BioMed Research International*, 2015, 847320-9. <https://doi.org/10.1155/2015/847320>
- Antunes-Ricardo, M., Moreno-García, B. E., Gutiérrez-Urbe, J. A., Aráiz-Hernández, D., Alvarez, M. M. eta Serna-Saldívar, S. O. (2014). Induction of Apoptosis in Colon Cancer Cells Treated with Isorhamnetin Glycosides from *Opuntia Ficus-indica* Pads. *Plant Foods for Human Nutrition (Dordrecht)*, 69(4), 331-336. <https://doi.org/10.1007/s11130-014-0438-5>
- Dhuli, K., Bonetti, G., Micheletti, C., Macchia, A., Iaconelli, A., Aquilanti, B., Matera, G., Ceccarini, M. R., Beccari, T. eta Bertelli, M. (2023). Unraveling the Role of Prickly Pear Extract as a Potent Nutraceutical Agent Against Metabolic Syndromes. *Clinica Terapeutica*, 174, 159-168. <https://doi.org/10.7417/CT.2023.2483>

- Eseberri, I., Gómez-Maquo, A., Trepiana, J., Gómez-López, I., Proença, C., Cano, M. P. eta Portillo, M. P. (2024). In Vitro Screening and Lipid-Lowering Effect of Prickly Pear (*Opuntia Ficus-Indica* L. Mill.) Fruit Extracts in 3T3-L1 Pre-Adipocytes and Mature Adipocytes. *Plant Food Human Nutrition*, <https://doi.org/10.1007/s11130-023-01137-8>
- Eseberri, I., Miranda, J., Lasa, A., Mosqueda-Solís, A., González-Manzano, S., Santos-Buelga, C. eta Portillo, M. P. (2019). Effects of Quercetin Metabolites on Triglyceride Metabolism of 3T3-L1 Preadipocytes and Mature Adipocytes. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(2), 264. <https://doi.org/10.3390/ijms20020264>
- Ghaben, A. L. eta Scherer, P. E. (2019). Adipogenesis and metabolic health. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 20(4), 242-258. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0093-z>
- Gómez-López, I., Eseberri, I., Cano, M. P. eta Portillo, M. P. (2024a). Anti-Obesity Effect of Different *Opuntia stricta* var. *dillenii*'s Prickly Pear Tissues and Industrial By-Product Extracts in 3T3-L1 Mature Adipocytes. *Nutrients*, 16(4), 499. <https://doi.org/10.3390/nu16040499>
- Gómez-López, I., Eseberri, I., Krisa, S., Cano, M. P. eta Portillo, M. P. (2024b). Effects of *Opuntia stricta* var. *dillenii* Extracts Obtained from Prickly Pear and an Industrial By-Product on Maturing Pre-Adipocytes. *Plants (Basel)*, 13(21), 2967. <https://doi.org/10.3390/plants13212967>
- Gómez-López, I., Lobo-Rodrigo, G., Portillo, M. P. eta Cano, M. P. (2021). Characterization, Stability, and Bioaccessibility of Betalain and Phenolic Compounds from *Opuntia stricta* var. *Dillenii* Fruits and Products of Their Industrialization. *Foods*, 10(7), 1593. <https://doi.org/10.3390/foods10071593>
- Gómez-Zorita, S., Fernández-Quintela, A., Lasa, A., Hijona, E., Bujanda, L. eta Portillo, M. P. (2013). Effects of resveratrol on obesity-related inflammation markers in adipose tissue of genetically obese rats. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 29(11-12), 1374-1380. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.04.014>
- González-Arceo, M., Gomez-Lopez, I., Carr-Ugarte, H., Eseberri, I., González, M., Cano, M. P., Portillo, M. P. eta Gómez-Zorita, S. (2022). Anti-Obesity Effects of Isorhamnetin and Isorhamnetin Conjugates. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(1), 299. <https://doi.org/10.3390/ijms24010299>
- Hadipour, E., Taleghani, A., Tayarani-Najaran, N. eta Tayarani-Najaran, Z. (2020). Biological effects of red beetroot and betalains: A review. *Phytotherapy Research*, 34(8), 1847-1867. <https://doi.org/10.1002/ptr.6653>
- Héliès-Toussaint, C., Fouché, E., Naud, N., Blas-Y-Estrada, F., Del Socorro Santos-Diaz, M., Nègre-Salvayre, A., Barba de la Rosa, Ana Paulina eta Guéraud, F. (2020). *Opuntia cladode* powders inhibit adipogenesis in 3 T3-F442A adipocytes and a high-fat-diet rat model by modifying metabolic parameters and favouring faecal fat excretion. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 20(1), 33. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-2824-x>
- Horwitz, A. eta Birk, R. (2023). Adipose Tissue Hyperplasia and Hypertrophy in Common and Syndromic Obesity—The Case of BBS Obesity. *Nutrients*, 15(15), 3445. <https://doi.org/10.3390/nu15153445>
- INE. (2022). *Determinantes de salud (sobrepeso, consumo de fruta y verdura, tipo de lactancia, actividad física)*. (2024eko uztailaren 9an kontsultatua).
- Kashif, R. R., D'Cunha, N. M., Mellor, D. D., Alexopoulos, N. I., Sergi, D. eta Naumovski, N. (2022). Prickly Pear Cacti (*Opuntia* spp.) Cladodes as a Functional Ingredient for Hyperglycemia Management: A Brief Narrative Review. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 58(2), 300. <https://doi.org/10.3390/medicina58020300>
- Khalilpourfarshbafi, M., Gholami, K., Murugan, D. D., Abdul Sattar, M. Z. eta Abdullah, N. A. (2019). Differential effects of dietary flavonoids on adipogenesis. *European Journal of Nutrition*, 58(1), 5-25. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1663-8>
- Khoo, H. E., He, X., Tang, Y., Li, Z., Li, C., Zeng, Y., Tang, J. eta Sun, J. (2022). Betacyanins and Anthocyanins in Pulp and Peel of Red Pitaya (*Hylocereus polyrhizus* cv. Jindu), Inhibition of Oxidative Stress, Lipid Reducing, and Cytotoxic Effects. *Frontiers in Nutrition*, 9, 894438. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.894438>
- Kim, J. B., Wright, H. M., Wright, M. eta Spiegelman, B. M. (1998). ADD1/SREBP1 activates PPARgamma through the production of endogenous ligand. *Proceedings of the National Academy of Sciences - PNAS*, 95(8), 4333-4337.

- Konstantinidi, M. eta Koutelidakis, A. E. (2019). Functional Foods and Bioactive Compounds: A Review of Its Possible Role on Weight Management and Obesity's Metabolic Consequences. *Medicines*, 6(3), 94. <https://doi.org/10.3390/medicines6030094>
- Lee, J., Jung, E., Lee, J., Kim, S., Huh, S., Kim, Y., Kim, Y., Byun, S. Y., Kim, Y. eta Park, D. (2009). Isorhamnetin Represses Adipogenesis in 3T3-L1 Cells. *Obesity*, 17(2), 226-232. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.472>
- Longo, M., Zatterale, F., Naderi, J., Parrillo, L., Formisano, P., Raciti, G. A., Beguinot, F. eta Miele, C. (2019). Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(9), 2358. <https://doi.org/10.3390/ijms20092358>
- Ntambi, J. M. eta Young-Cheul, K. (2000). Adipocyte Differentiation and Gene Expression. *The Journal of Nutrition*, 130(12), 3122S-3126S. <https://doi.org/10.1093/jn/130.12.3122S>
- Sakurai, N., M.S, Mochizuki, K., Kameji, H., M.S, Shimada, M., eta Goda, T. (2009). (-)-Epigallocatechin gallate enhances the expression of genes related to insulin sensitivity and adipocyte differentiation in 3T3-L1 adipocytes at an early stage of differentiation. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 25(10), 1047-1056. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2009.02.012>
- Stintzing, F. C. eta Carle, R. (2004). Functional properties of anthocyanins and betalains in plants, food, and in human nutrition. *Trends in Food Science & Technology*, 15(1), 19-38. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2003.07.004>
- Tian, J., Goldstein, J. L. eta Brown, M. S. (2016). Insulin induction of SREBP-1c in rodent liver requires LXR α -C/EBP β complex. *Proceedings of the National Academy of Sciences - PNAS*, 113(29), 8182-8187. <https://doi.org/10.1073/pnas.1608987113>
- Villarreal-Molina, M. T. eta Antuna-Puente, B. (2012). Adiponectin: Anti-inflammatory and cardioprotective effects. *Biochimie*, 94(10), 2143-2149. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2012.06.030>
- Wu, Z., Rosen, E. D., Brun, R., Hauser, S., Adelmant, G., Troy, A. E., McKeon, C., Darlington, G. J. eta Spiegelman, B. M. (1999). Cross-Regulation of C/EBP α and PPAR γ Controls the Transcriptional Pathway of Adipogenesis and Insulin Sensitivity. *Molecular Cell*, 3(2), 151-158. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(00\)80306-8](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(00)80306-8)
- Yahaghi, L., Yaghmaei, P., Hayati-Roodbari, N., Irani, S. eta Ebrahim-Habibi, A. (2020). Betanin effect on PPAR- α and SREBP-1c expression in NMRI mice model of steatohepatitis with fibrosis. *Physiology International*, 107(1), 67-81. <https://doi.org/10.1556/2060.2020.00001>
- Zeghib, W., Boudjouan, F., Vasconcelos, V. eta Lopes, G. (2022). Phenolic Compounds' Occurrence in Opuntia Species and Their Role in the Inflammatory Process: A Review. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(15), 4763. <https://doi.org/10.3390/molecules27154763>
- Zhao, G., Tian, Z., Tian, T., Zhu, Z., Zhao, W., Tian, H., Cheng, X., Hu, F., Hu, M., Tian, S., Ding, T., Chen, S., Ji, Y., Zhang, P., Zhang, X., She, Z., Yuan, Y., Chen, W., Bai, L. eta Li, H. (2021). TMBIM1 is an inhibitor of adipogenesis and its depletion promotes adipocyte hyperplasia and improves obesity-related metabolic disease. *Cell Metabolism*, 33(8), 1640-1654.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.05.014>

7. Eskerrak eta oharrak

Ivan Gomez-Lopez egileak, eskerrak eman nahi dizkio Eusko Jaurlaritzari dokoratu aurreko bekagaitik (PRE_2019_1_010).

Ikerketa hau PID2020-118300RB-C21 eta PID2020-118300RB-C22 dirulaguntzekin finantzatu da, MCIN/AEI/10.13039/501100011033 eta "FEDER Europa egiteko modu bat"