

Homeostasis lipídica en la obesidad

Javier Martínez-Botas

La acumulación de reservas energéticas durante tiempo de abundancia y su utilización durante tiempos de necesidad son fundamentales para la supervivencia de los organismos. El desajuste entre la ingesta y la utilización energética conducen a un exceso de tejido adiposo y el desarrollo de obesidad. Así, la obesidad y el síndrome metabólico asociado a ella son las disfunciones nutricionales más comunes en las sociedades occidentales y están alcanzando proporciones epidémicas. Muchos de los genes que se han implicado en el desarrollo de la obesidad están relacionados con diversos aspectos del metabolismo lipídico. Dichos genes están regulados por moléculas que gobiernan e integran la actividad de distintas rutas del metabolismo energético y el del colesterol, como son los factores de transcripción de las familias SREBP, LXR y PPAR, y coactivadores de estos factores, como PGC-1 y SIRT1. El papel clave que juegan los SREBPs en la obesidad y en la resistencia a la insulina se ha puesto de manifiesto en diversos estudios en roedores, los cuales han permitido identificar numerosos genes diana de los SREBP relacionados con la homeostasis lipídica y de carbohidratos. El análisis de los perfiles de expresión mediante microarrays de ratones que sobreexpresan SREBP o carecen de SCAP han permitido identificar múltiples genes diana de los SREBPs implicados en la regulación de la homeostasis lipídica y de los carbohidratos. De entre ellos, cabe destacar la adiponectina, importante adipoquina que regula el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, cuyo promotor es regulado directamente por SREBP-1c en adipocitos diferenciados y es responsable de su inducción en respuesta a insulina. SREBP-1c, también conocido como "*adipocyte determination and differentiation factor-1*" (ADD1), es la isoforma predominante en adipocitos y su inhibición inhibe su diferenciación. La expresión de SREBP-1c disminuye en ratones en ayunas y se incrementa tras la realimentación. INSIG-1 (*Insulin-induced gene 1*), proteína que regula la activación de SREBP mediante la inhibición de su procesamiento proteolítico, se incrementa también durante la diferenciación de los adipocitos y en animales sometidos a dieta rica en grasa. La sobreexpresión de INSIG-1 también inhibe la diferenciación de los adipocitos.

Las gotas lipídicas son organelas ubicuas que permiten la acumulación de los triglicéridos y ésteres de colesterol requeridos para homeostasis energética y biosintética. Las gotas lipídicas tienen una estructura similar a la de las lipoproteínas circulantes, con un núcleo central constituido por lípidos esterificados recubiertos por una monocapa de fosfolípidos y proteínas específicas. El tipo de lípido acumulado depende del tipo celular, triglicéridos principalmente en adipocitos y hepatocitos y ésteres de colesterol fundamentalmente en células esteroidogénicas y macrófagos. Las proteínas de la familia PAT - fundamentalmente Perilipina, ADRP y TIP47- coordinan la formación y movilización de ambos tipos de reservas. La Perilipina tiene un papel fundamental en la homeostasis de la gota lipídica de los adipocitos, así los animales deficientes de esta proteína presentan una elevada lipólisis y son resistentes a la obesidad inducida por dieta o por la deficiencia del receptor de la leptina. Perilipina y

ADRP se expresan también en células espumosas de las placas de ateroma. Su expresión se incrementa durante la diferenciación de los monocitos a macrófagos y en macrófagos incubados con LDL oxidadas. Otras proteínas implicadas en el tráfico vesicular como Coat Protein Complex I y II (COPI y II), proteínas que unen lípidos como las Fatty Acid Biding Proteins (FABPs) o lipasas como la Lipasa Sensible a las Hormonas (HSL), juegan también un papel importante en la formación, acumulación y movilización de las gotas lipídicas.

*Todos los derechos de propiedad intelectual son del autor. Queda prohibida la reproducción total o parcial de la obra sin autorización expresa del autor.

© FUNDACIÓN RAMÓN ARECES. Todos los derechos reservados.