

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

El tejido adiposo como sensor energético: un actor clave en el desarrollo de patologías metabólicas.

Adipose tissue as an energy sensor: a key player in the development of metabolic pathologies.

Josep A. Villena

Unidad de Diabetes y Metabolismo

Instituto de Investigación Vall D'Hebron, Barcelona



Biografía Resumen

Josep A. Villena es licenciado en Biología por la Universidad de Barcelona, en la que posteriormente realizó su doctorado sobre los mecanismos implicados en el control transcripcional de la biogénesis mitocondrial (1998). Después de una corta estancia postdoctoral en el CNRS-INSERM (Toulouse, 1999-2000) dedicada al estudio del papel de las células precursoras de los adipocitos en el remodelado tisular, se trasladó a EEUU para continuar su carrera investigadora. Como investigador postdoctoral en UC-Berkeley (2000-2003), su trabajo contribuyó a esclarecer el papel del factor Pref-1 como inhibidor de la adipogénesis y permitió el descubrimiento de una nueva enzima lipasa (Desnutrin/Atgl). Posteriormente, se incorporó como investigador asociado al The Scripps Research Institute (La Jolla, 2004-2007) para estudiar el papel del receptor nuclear ERR α en el control de la biogénesis mitocondrial y la termogénesis del tejido adiposo marrón. Tras obtener un contrato "Ramón y Cajal" (2007), se incorporó al Vall d'Hebron Institut de Recerca (Barcelona) donde en la actualidad dirige el laboratorio de Metabolismo y Obesidad. Su investigación se centra en esclarecer los mecanismos moleculares que regulan el balance energético y la homeostasis de la glucosa, y su papel en el desarrollo de patologías como la obesidad o la diabetes de tipo 2.

El tejido adiposo constituye un sensor clave del estado nutricional del organismo. Su respuesta a los cambios en la disponibilidad de nutrientes depende de factores moleculares y procesos celulares poco conocidos pero cuyo impacto en la salud es enorme. Identificar dichos factores es clave para el desarrollo de nuevos fármacos contra las enfermedades metabólicas y para favorecer un envejecimiento saludable.

Summary

Adipose tissue acts as a key sensor of the organism's nutritional status. Its response to changes in the availability of nutrients depends on molecular factors and cellular processes that remain partially unknown but whose impact on health is enormous. Identifying such factors is key for the development of new drugs to fight metabolic diseases and promote healthy aging.

Todos los organismos necesitan de un constante aporte de nutrientes, parte de los cuales son utilizados para generar la energía necesaria para llevar a cabo las distintas funciones fisiológicas que, en última instancia, sostienen la vida. Sin embargo, ni la disponibilidad de nutrientes ni las necesidades energéticas son constantes, por lo que los seres vivos han desarrollado sofisticados y complejos mecanismos reguladores que permiten detectar su estado nutricional y activar respuestas adaptativas encaminadas a mantener el balance energético y garantizar así su supervivencia.

El tejido adiposo blanco (TAB) se ha erigido como un elemento crucial en el control del balance energético. Además de su función como almacén de lípidos, el TAB es actualmente reconocido como un importante órgano endocrino capaz de secretar una enorme variedad de moléculas con capacidad para regular procesos fisiológicos tan diversos como el apetito, el metabolismo, la reproducción o la respuesta inmune (1). Así, el TAB puede modificar su respuesta a estímulos externos e internos, como la disponibilidad de nutrientes, la temperatura ambiental o la actividad física y permitir la adaptación de nuestro organismo a situaciones cambiantes de disponibilidad energética. En determinados contextos, y por mecanismos que aún no son del todo conocidos, la pérdida de esta flexibilidad funcional por parte del TAB puede dar lugar al desarrollo de obesidad y enfermedades metabólicas como la diabetes de tipo 2 (DT2), ambas con una elevadísima prevalencia en nuestra sociedad.

Un ejemplo paradigmático de la adaptabilidad del TAB a la disponibilidad energética y su influencia sobre la salud lo constituye la restricción calórica (RC). Definida como una reducción de la ingesta calórica de entre el 20% y el 50% comparada con individuos alimentados ad libitum, la RC está paradójicamente asociada a una mejora generalizada de la salud y un aumento de la esperanza de vida. Precisamente, una de las principales líneas de investigación de nuestro laboratorio se centra en el estudio de los mecanismos celulares y moleculares que permiten la adaptación del TAB a la RC y que están implicados en la mejora de la DT2. Actualmente, SIRT1, una deacetilasa dependiente de NAD⁺, es considerada como uno de los principales sensores moleculares del estado energético celular en respuesta a RC (2). Diversos estudios apuntan a que la acción de SIRT1 sobre la mejora de la obesidad y la homeostasis de la glucosa podría estar mediada por un aumento del metabolismo oxidativo, asociado a un incremento de la masa mitocondrial y una reducción de la producción de especies reactivas de oxígeno, así como una mejora en la secreción de insulina por el páncreas y una remisión de la inflamación del TAB. Sin embargo, la contribución real de alguno

de estos procesos a la mejora de la homeostasis energética y el control glucémico, así como el papel específico que juega SIRT1 son aún controvertidos. Estudios realizados en nuestro laboratorio han demostrado que el incremento de la masa mitocondrial en TAB en respuesta a RC está mediado por los coactivadores transcripcionales PGC1 α y PGC1 β . Sin embargo, a pesar de que los coactivadores PGC1s son deacetilados por SIRT1, nuestros estudios en ratones que sobreexpresan esta sirtuina no han encontrado evidencias de la implicación de SIRT1 en la regulación de la biogénesis mitocondrial en TAB (3). Por otra parte, la generación de ratones carentes de PGC1s específicamente en adipocitos nos han permitido demostrar que el aumento de masa mitocondrial en TAB no es necesario para la mejora de la obesidad y la DT2 en respuesta a CR (4). Descartada la biogénesis mitocondrial en TAB como un proceso necesario para la mejora del síndrome metabólico en respuesta a RC, la pregunta es ¿por qué mecanismos la RC ejerce sus efectos saludables? Nuestros estudios, junto con los de otros autores, indican que RC y SIRT1 reducen de forma ostensible la inflamación del TAB (3), un proceso (la inflamación) que actúa favoreciendo el desarrollo de DT2 (5). Sin embargo, a pesar de la evidente mejora de la inflamación del TAB ejercida por CR y SIRT1, el análisis de los perfiles de expresión génica en TAB de ratones sometidos a RC y transgénicos que sobreexpresan SIRT1 revela notables diferencias entre ambos modelos. Así, mientras que la RC parece ejercer un efecto preferente sobre la inmunidad innata, el perfil de expresión asociado a una mayor actividad de SIRT1 sugiere que ésta ejerce su función antiinflamatoria mediante el control de la respuesta inmune adaptativa (3). Estos datos indican que la RC y SIRT1 modulan la inflamación del TAB a través de mecanismos parcialmente distintos (4). El análisis de las redes génicas reguladas por RC en TAB ha permitido la identificación diversos

factores de transcripción cuya expresión es modulada por exclusivamente por RC, pero no por SIRT1. La capacidad de dichos factores para actuar como “hubs” reguladores implicados en la remisión de la inflamación del TAB en respuesta a CR es aún desconocida y constituye uno de los principales focos de investigación en nuestro laboratorio. Los nuevos factores identificados podrían constituir nuevas dianas terapéuticas, y la elucidación de su función podría impulsar el desarrollo nuevas moléculas que, mimetizando los efectos de la RC, sirvan para combatir la obesidad o la diabetes.

Referencias:

- 1- Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc.* **60** (3):329-39 (2001)
- 2- Guarente L, Picard F. Calorie restriction—the SIR2 connection. *Cell* **120**(4):473-82 (2005).
- 3- Pardo R, Velilla M, Herrero L, Cervela L, Ribeiro ML, Simó R, Villena JA. Calorie Restriction and SIRT1 Overexpression Induce Different Gene Expression Profiles in White Adipose Tissue in Association with Metabolic Improvement. *Mol Nutr Food Res.* **65** (9):e2000672 (2021).
- 4- Pardo R, Vilà M, Cervela L, de Marco M, Gama-Pérez P, González-Franquesa A, Statuto L, Vilallonga R, Simó R, Garcia-Roves PM, Villena JA. Calorie restriction prevents diet-induced insulin resistance independently of PGC-1-driven mitochondrial biogenesis in white adipose tissue. *FASEB J.* **33**(2):2343-2358. (2019).
- 5- Reilly S.M., Saltiel A. R., Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nat Rev Endocrinol.* **13**, 633–643 (2017).

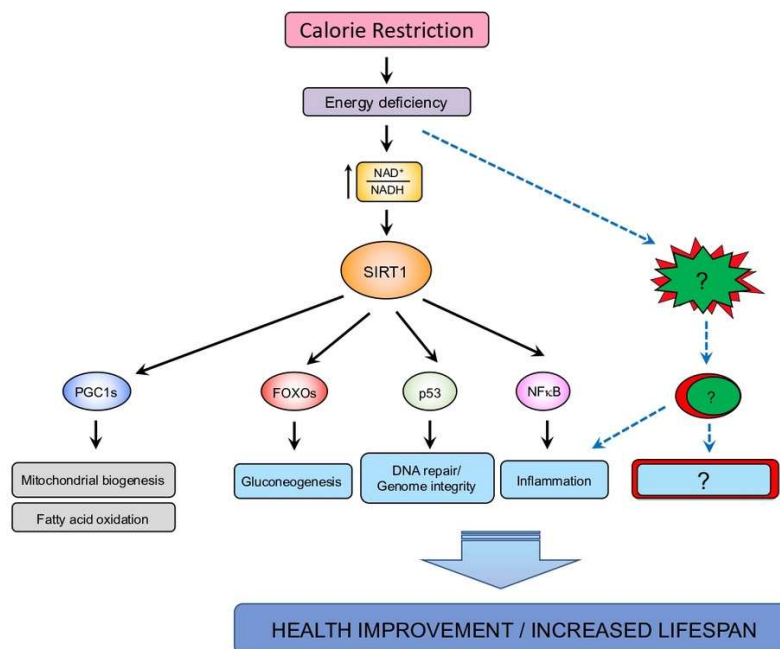


Figura 1: Potenciales mecanismos de acción de la restricción calórica sobre la salud y longevidad