

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular
Facultad de Biología
Universidad de Barcelona

**PAPEL DE LAS CAVEOLAS/CAVEOLINA-1
EN LA FISIOLÓGÍA DEL ADIPOCITO**

Elena González Muñoz
Tesis Doctoral
Barcelona, 2007

CONCLUSIONES

1. Los tratamientos metil- β -ciclodextrina y ciclodextrina, que extraen el colesterol de las membranas, alterando la estructura y composición de las caveolas/*rafts* lipídicos, disminuyen el efecto de la insulina estimulando el transporte de glucosa en adipocitos 3T3L1. Esta disminución se debe al aumento que provocan sobre el transporte de glucosa basal. Sólo el tratamiento con metil- β -ciclodextrina afecta la vía de señalización de la insulina que lleva a la estimulación del transporte de glucosa, disminuyendo la fosforilación de c-Cbl y Akt un 50%.

Los tratamientos metil- β -ciclodextrina y ciclodextrina, afectan a la lipólisis y la lipogénesis de los adipocitos 3T3L1 de manera independiente al efecto que puedan tener sobre la señalización de la insulina inhibiendo o estimulando, respectivamente, estas rutas metabólicas.

2. Por primera vez en nuestro laboratorio se han generado partículas lentivirales que permiten la expresión de transgenes y de moléculas de siRNA.

Se ha conseguido la transducción eficiente de adipocitos 3T3L1 maduros usando estas partículas lentivirales que expresan transgenes, aunque no se ha logrado transducir los adipocitos maduros eficazmente en el caso de los lentivirus que expresan moléculas de siRNA.

Los preadipocitos 3T3L1 son eficientemente transducidos usando las partículas lentivirales que permiten la expresión tanto de transgenes como de moléculas de siRNA. Mediante esta técnica hemos generado líneas estables 3T3L1 que expresan moléculas de siRNA de caveolina-1 y que presentan una reducción en la expresión de la proteína caveolina-1 de más del 93%.

3. La disminución de la proteína caveolina-1 en más de un 93% en adipocitos 3T3L1 provoca una disminución equivalente en el número de caveolas en la membrana plasmática.

4. La deficiencia en caveolina-1 en los adipocitos 3T3L1 no afecta a la localización de los marcadores proteicos y lipídicos característicos de los *rafts* lipídicos, que continúan recuperándose en las fracciones ligeras de los extractos celulares durante el aislamiento bioquímico de los *rafts* lipídicos.

5. La deficiencia en caveolina-1 y caveolas no afecta a la diferenciación de los preadipocitos 3T3L1 a adipocitos maduros, ni tampoco a las características morfológicas y el contenido lipídico (triacilglicéridos y colesterol) de los adipocitos maduros.

6. Los adipocitos 3T3L1 con una disminución del 93% en la expresión de caveolina-1, presentan una reducción del 50% en la expresión de las proteínas GLUT4 y del 40% en el caso del receptor de insulina, sin que este hecho responda a una menor cantidad de sus RNA mensajeros, sino a una disminución en la vida media de estas proteínas. Este dato sugiere que caveolina-1 participe en la estabilidad de estas proteínas.

7. El déficit de caveolina-1 en los adipocitos 3T3L1 no afecta a las vías de señalización de la insulina (dependiente de PI3K y dependiente de Cbl-TC10) ni tampoco a la translocación de GLUT4 a la membrana plasmática inducida por la insulina ni a la estimulación del transporte de glucosa.

8. La presencia de caveolas/caveolina-1 no es necesaria para la correcta internalización de GLUT4 durante la reversión de la acción de la insulina.

9. Las caveolas/caveolina-1 tampoco son necesarias para la acción de la insulina inhibiendo o activando la lipólisis y la lipogénesis en los adipocitos 3T3L1, respectivamente.

10. La deficiencia de caveolina-1 y caveolas no altera el transporte de ácido palmítico a través de la membrana plasmática de adipocitos 3T3L1.

Esta deficiencia tampoco altera la activación lipolítica por los efectores β -adrenérgicos: Isoproterenol 10 μ M e IBMX 0,5mM en los adipocitos 3T3L1.