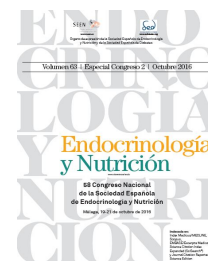




Endocrinología y Nutrición



9 - ELEVADAS CONCENTRACIONES DE ÁCIDOS GRASOS MONOINSATURADOS PRESENTES EN OBESIDAD Y DIABETES INDUCEN LA EXPRESIÓN DEL PÉPTIDO INSULINOTRÓPICO DEPENDIENTE DE GLUCOSA (GIP)

J.M. García-Martínez^a, M. Gutiérrez-Salmerón^a, A. Chocarro-Calvo^a, R.M. Martín-Orozco^a, A. de la Vieja-Escolar^b y C. García-Jiménez^a

^aDepartamento de Ciencias Básicas de la Salud. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos. Alcorcón. Madrid. España. ^bUnidad Funcional de Investigación en Enfermedades Crónicas (UFIEC). Instituto de Salud Carlos III. Majadahonda. Madrid. España.

Resumen

Introducción: Las alteraciones metabólicas compartidas por la obesidad y la diabetes tipo 2 (DT2) afectan a carbohidratos y lípidos. La hipersecreción de GIP (péptido insulínico dependiente de glucosa) encontrada en ambas patologías se correlaciona con la exposición crónica a lípidos. GIP está implicado en la génesis de la obesidad y la resistencia a insulina asociada a dietas ricas en grasas. En individuos obesos o con DT2, el ácido graso monoinsaturado más elevado en plasma es el ácido oleico (OA). El OA induce la secreción de GIP, pero se desconocen los mecanismos moleculares que lo median y si ejercen efectos sobre su producción a nivel transcripcional.

Objetivos: Determinar si el OA controla la producción de GIP.

Métodos: Usamos como modelo células enteroendocrinas de ratón (STC-1), capaces de producir y secretar GIP, se cultivan en ausencia o presencia de glucosa y/o AO. Se analiza la expresión de GIP por RT/PCR y la actividad de sus promotores con ensayos luciferasa. El mecanismo molecular se analiza con western-blots e inmunoprecipitación de proteínas o de cromatina.

Resultados: En células STC-1, el OA potencia la inducción por glucosa de la expresión de GIP. La captura de OA depende de la disponibilidad de glucosa, se almacena en gotas lipídicas citoplásmicas e induce la entrada al núcleo del coactivador transcripcional: β -catenina. En el promotor proximal de GIP, el OA favorece el reemplazo de los complejos TCF7L2/ β -catenina por LEF1/ β -catenina. Este mecanismo es similar para el promotor de ciclina D1 que se asocia a la proliferación celular inducida por AO.

Conclusiones: La exposición crónica a glucosa y lípidos cooperan para inducir la producción de GIP favoreciendo la entrada al núcleo de la β -catenina. La regulación de la producción de GIP podría proporcionar un nuevo enfoque terapéutico para prevenir la obesidad, resistencia a la insulina y la DT2 posterior, así como el riesgo de cánceres sitios-específicos asociados a estas patologías.