

RESUMEN DE TESIS DOCTORAL**Nuevas perspectivas sobre el metabolismo de los lípidos y los carbohidratos en los peces teleósteos: caracterización transcripcional y funcional de los adipocitos****Marta Bou Mira**Directora:

Dr. Isabel Navarro Álvarez

Defendida el 04/02/2016 en la Universidad de Barcelona.

Realizada en Departamento de Fisiología e Inmunología de la Facultad de Biología, Universidad de Barcelona, con dos estancias en el centro de investigación NOFIMA (Ås, Noruega).

Mención Internacional, *Cum laude***Resumen**

El objetivo global de esta tesis se dirige a la comprensión de los mecanismos implicados en la regulación del metabolismo de lípidos y carbohidratos en especies relevantes de la acuicultura europea. Se ha prestado especial atención al tejido adiposo debido a su papel clave en el control de la homeostasis energética y sus funciones endocrinas.

Con la finalidad de determinar la viabilidad de reemplazar lípidos en la dieta (del 23 al 17%) por carbohidratos (del 12 al 28%), así como la posibilidad de reemplazar carbohidratos por fibra hasta niveles de 18% en dorada (*Sparus aurata*), seis dietas fueron formuladas. Las diferentes dietas no afectaron el crecimiento de los peces ni la eficiencia de la utilización de los piensos y únicamente provocaron cambios moderados en el metabolismo de los lípidos y los carbohidratos. El tejido adiposo de las doradas presentó una activación de la vía lipogénica y una regulación transcripcional de diversos factores de transcripción relevantes dirigidos a modular el uso preferencial de lípidos o carbohidratos según disponibilidad. A pesar de la falta de regulación hepática de la gluconeogénesis, el hígado de las doradas mostró una eficaz adaptación metabólica a los carbohidratos incluidos en la dieta mediante la modulación de enzimas dirigidas a aumentar la metabolización de la glucosa y equilibrar la captación de ácidos grasos y la lipólisis. Estos resultados indican que la dorada es capaz de utilizar de forma eficiente los carbohidratos presentes en la dieta y apoya la posibilidad de formular piensos comerciales con un contenido relativamente elevado de carbohidratos o fibra.

Por otro lado, esta tesis ha demostrado por primera vez la capacidad de los adipocitos del salmón Atlántico (*Salmo salar*) de sintetizar ácidos grasos a partir de glucosa a través de la ruta metabólica conocida como lipogenesis *de novo*. Sin embargo, los resultados indicaron que la capacidad de esta vía es relativamente baja, lo cual podría ser un factor que contribuya a la conocida intolerancia a la glucosa de los salmónidos. En este estudio se observó que los adipocitos de salmón transformaron principalmente la glucosa en glicerol y en productos intermediarios del ciclo de Krebs. El efecto de la glucosa en la regulación transcripcional de las enzimas involucradas en la glicólisis, la ruta de la pentosas y la gluconeogénesis, resalta la importancia del metabolismo de los carbohidratos en los adipocitos de los peces, así como la adaptación metabólica de estas células para asegurar la disponibilidad de factores necesarios y otros sustratos para la síntesis y almacenamiento de lípidos.

Asimismo, se ha explorado la implicación de adiponectina y TNF α en la regulación de la captación de glucosa en adipocitos de trucha arco iris, se ha observado que ambas adipoquinas estimularon la captación de glucosa sin modificar la fosforilación de AKT o TOR. Sin embargo, la adiponectina no estimuló la captación de glucosa en los adipocitos incubados en presencia de insulina. La insulina reguló la transcripción del sistema de la adiponectina aumentando los niveles de mRNA del péptido y reduciendo los de los receptores de adiponectina, siguiendo el modelo descrito en mamíferos. Sin embargo, la adiponectina no produjo una modulación negativa en los niveles de TNF α y viceversa, concluyendo que el feedback negativo existente entre ambas moléculas descrito en mamíferos no

es una característica conservada en peces. El papel anti-adipogénico del TNF α se puso de manifiesto al disminuir el nivel de proteína del factor de transcripción PPAR γ . Sin embargo, la presencia de TNF α mejoró la captación de glucosa en los adipocitos estimulados con insulina, lo que sugiere que las interacciones entre esta citoquina y la insulina no están bien definidas en los peces.

Por último, se ha caracterizado el perfil transcriptómico a lo largo del cultivo primario de preadipocitos de trucha arcoíris (*Oncorhynchus mykiss*) con la finalidad de estudiar el desarrollo de adiposidad en dicha especie. Este estudio reveló que la adipogénesis es un proceso complejo que implica la activación o represión coordinada de genes asociados a las diferentes etapas del desarrollo celular. Así pues, se encontraron grandes similitudes con el modelo de adipogénesis descrito en mamíferos, caracterizándose en dos fases principales: proliferación y diferenciación celular. La fase de proliferación se caracterizó por la presencia de un gran número de genes implicados en procesos de remodelación celular, autofagia y angiogénesis. Asimismo, durante esta fase, la implicación de la vía de señalización de los eicosanoides cobra especial importancia. La fase de diferenciación se caracterizó por la presencia de un gran número de genes implicados en la producción de energía, metabolismo de lípidos y carbohidratos. Durante esta fase, se puso de manifiesto la activación de las vías de señalización de TR/RXR y PPAR. Todo el proceso fue impulsado por una activación coordinada de factores de transcripción y moduladores epigenéticos. Toda la información generada por el análisis de microarray es una herramienta valiosa que nos permitirá seleccionar y ahondar en el estudio de genes específicos implicados en procesos particulares de la adipogénesis de peces.

En general, los estudios presentados en esta tesis han contribuido a comprender mejor los mecanismos que regulan el metabolismo de los lípidos y los carbohidratos en los peces teleosteos, así como el crecimiento y desarrollo del tejido adiposo. Toda esta información podría aplicarse para modular y optimizar las prácticas del sector acuícola.

Palabras clave: Tejido adiposo, metabolismo de lípidos, metabolismo de carbohidratos, teleosteos, adipocitos.

Publicaciones de la Tesis

Enlace al documento completo: <http://hdl.handle.net/2445/100085>

- Bou, M., Todorčević, M., Rodríguez, J., Capilla, E., Gutiérrez, J., Navarro, I. (2014). Interplay of adiponectin, TNF α and insulin on gene expression, glucose uptake and PPAR γ , AKT and TOR pathways in rainbow trout cultured adipocytes. *General and Comparative Endocrinology* 205, 218-225.
- Bou, M., Todorčević, M., Fontanillas, R., Capilla, E., Gutiérrez, J., Navarro, I. (2014). Adipose tissue and liver metabolic responses to different levels of dietary carbohydrates in gilthead sea bream (*Sparus aurata*). *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology* 175, 72-81.
- Bou, M., Todorčević, M., J. Torgersen, S. Škugor, I. Navarro, B. Ruyter. (2016). De novo lipogenesis in Atlantic salmon adipocytes. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1860, 86-96.
- Bou M., Montfort J., Le Cam A., Rallièrre C., Gabillard J.C., Weil C., Gutiérrez J., Rescan P.Y., Capilla E., Navarro I. (2017). Gene expression profile during proliferation and differentiation of rainbow trout adipocyte precursor cells. *BMC Genomics* 18:347 DOI: 10.1186/s12864-017-3728-0