



La tesi doctoral de Yolanda Gómez conclou que les femelles pal·lien millor els efectes negatius de l'estrès oxidatiu associat a l'obesitat i l'envelliment

L'estudi *Implicación del estrés oxidativo asociado a la obesidad dietética en la alteración de la sensibilidad a la insulina en el músculo esquelético de rata. Diferencias entre machos y hembras* ha analitzat els efectes d'una dieta hiperlipídica en el grau d'estrès oxidatiu del múscul esquelètic i del pàncrees i la seva possible relació amb el desenvolupament de la resistència a la insulina

Palma. Novembre de 2011

La tesi doctoral de Yolanda Gómez Pérez, defensada a la Universitat de les Illes Balears, estudia la implicació de l'estrès oxidatiu en l'alteració de la sensibilitat a la insulina induïda per l'obesitat dietètica i avalua la influència del sexe i l'edat en rates. L'estudi *Implicación del estrés oxidativo asociado a la obesidad dietética en la alteración de la sensibilidad a la insulina en el músculo esquelético de rata. Diferencias entre machos y hembras* conclou que les rates femella presenten una major capacitat que els mascles per pal·liar els efectes deleteris de l'estrès oxidatiu associat a l'obesitat dietètica i a



Yolanda Gómez, autora de la tesi. Foto. UIB.

l'envelliment sobre la sensibilitat a la insulina, la qual cosa es podria relacionar amb el dimorfisme sexual descrit en la incidència d'algunes malalties cròniques. La tesi doctoral de Yolanda Gómez ha estat dirigida per les doctores Ana María Proenza Arenas i Isabel Lladó Sampol, professores del Departament de Biologia Fonamental i Ciències de la Salut de la UIB.

Obesitat i estrès oxidatiu

Els darrers anys s'ha produït un augment de la prevalença de determinades malalties cròniques i això és degut principalment a l'elevada incidència de l'obesitat en els països desenvolupats. El sobrepès i l'obesitat s'associen a nombroses alteracions metabòliques, com són la disminució de la tolerància a la glucosa, la hiperlipidèmia, la hipertensió arterial i l'aterosclerosi, complicacions que s'engloben sota la denominació comuna de síndrome metabòlica. Moltes d'aquestes alteracions sembla que tenen un denominador comú: l'estrès oxidatiu.

El mitocondri és l'òrganul cel·lular responsable de generar l'energia necessària per mantenir les funcions cel·lulars. Durant aquest procés es produeixen espècies reactives d'oxigen (ROS), molècules que participen en la regulació de les funcions cel·lulars i en una gran diversitat de vies de senyalització. Emperò, l'excés de ROS produeix dany cel·lular, ja que altera l'estructura de lípids, proteïnes i ADN, la qual cosa repercuteix negativament en l'estat d'oxidoreducció cel·lular, en els processos de senyalització i en la funció dels teixits.



La biogènesi mitocondrial (mitocondriogènesi) inclou la proliferació (augment del nombre de mitocondris per cèl·lula) i la diferenciació (augment de la capacitat funcional dels mitocondris preexistents) mitocondrials. A causa de la importància que tenen els mitocondris en l'obtenció d'energia per a la realització de les funcions cel·lulars, les deficiències o els defectes que poden tenir amb el pas del temps s'han associat a diverses patologies. La disfunció mitocondrial apareix com a conseqüència de l'alteració de l'expressió i la funció dels complexos de la cadena respiratòria mitocondrial i de l'acumulació de mutacions a l'ADN mitocondrial i està implicada en la pèrdua progressiva de la funció dels teixits i en el desenvolupament de malalties associades a l'envelliment.

L'obesitat s'ha considerat una situació fisiopatològica generadora d'estrès oxidatiu per l'excés crònic de nutrients i l'increment de les reserves de greix de l'organisme. Les dietes molt riques en calories i en greixos, que són les que es consumeixen majoritàriament als països desenvolupats, constitueixen un factor inductor no només de l'obesitat sinó també de l'estrès oxidatiu. L'elevada disponibilitat de substrats oxidables (principalment àcids grassos) que s'associa al consum d'aquest tipus de dietes accelera el metabolisme oxidatiu i incrementa la producció mitocondrial de ROS, la qual cosa contribueix a l'establiment d'una situació d'estrès oxidatiu, juntament amb la menor expressió i/o funcionament dels sistemes antioxidants. Quan l'excés d'energia ingerida sobrepassa la capacitat d'emmagatzemament del teixit adipós, l'organisme deriva l'acumulació de lípids cap a altres teixits, entre aquests el múscul esquelètic, el fetge i el pàncrees, on poden convertir-se en espècies tòxiques que comprometen el funcionament cel·lular. Aquesta lipotoxicitat, juntament amb l'estrès oxidatiu, tenen com a conseqüència el desenvolupament de diversos processos patològics associats a la síndrome metabòlica, com la resistència a la insulina.

L'objectiu principal de la tesi doctoral és l'estudi de la implicació de l'estrès oxidatiu en l'alteració de la sensibilitat a la insulina induïda per l'obesitat dietètica, avaluant la influència del sexe i l'edat. Per aconseguir aquest objectiu, en primer lloc s'ha analitzat, en rates d'ambdós sexes, els efectes de l'alimentació amb una dieta hiperlipídica en el grau d'estrès oxidatiu del múscul esquelètic i del pàncrees, i la seva possible relació amb el desenvolupament de la resistència a la insulina. En segon lloc, s'ha estudiat l'efecte de l'edat en l'alteració de la sensibilitat a la insulina en animals d'ambdós sexes i en dos tipus de músculs esquelètics amb distintes característiques metabòliques. Finalment, amb l'objectiu d'aprofundir en els mecanismes moleculars implicats en el dimorfisme sexual trobat en l'alteració de la sensibilitat a la insulina associada a l'obesitat dietètica, s'ha avaluat la possible alteració diferencial de la funció mitocondrial del múscul esquelètic.

Els resultats obtinguts han demostrat un dimorfisme sexual en l'alteració de la sensibilitat a la insulina associada a l'obesitat dietètica i a l'envelliment, que es pot atribuir, en part, a les diferències entre sexes en el dany oxidatiu generat en el múscul esquelètic i en el pàncrees. Les rates mascle mostren un perfil de resistència a la insulina més marcat, que es podria relacionar amb un major impacte de l'estrès oxidatiu associat a l'edat en comparació amb les femelles. Aquestes, en canvi, responen a la dieta hiperlipídica augmentant l'activitat oxidativa mitocondrial i mantenint elevats els nivells de proteïnes desacobladores UCP2 i UCP3 en el múscul esquelètic i en el pàncrees, que exercirien una important funció antioxidant i contribuirien al perfil de sensibilitat a la insulina menys alterat que presenten les femelles. A més, les rates femella eviten l'acumulació ectòpica de lípids en el pàncrees i augmenten la mida dels illots pancreàtics per assegurar el manteniment de la secreció d'insulina.

En conjunt, els resultats obtinguts en aquesta tesi doctoral demostren que les rates femella presenten una major capacitat que els mascles per pal·liar els efectes deleteris de l'estrès oxidatiu associat a l'obesitat dietètica i a l'envelliment sobre la sensibilitat a la insulina, la qual cosa es podria relacionar amb el dimorfisme sexual descrit en la incidència d'algunes malalties cròniques.



Referència de la tesi

Títol: Implicación del estrés oxidativo asociado a la obesidad dietética en la alteración de la sensibilidad a la insulina en el músculo esquelético de rata. Diferencias entre machos y hembras.

Autor: Yolanda Gómez Pérez

Àrea de coneixement: Bioquímica

Departament: Biologia Fonamental i Ciències de la Salut

Directors: Ana María Proenza Arenas i Isabel Lladó Sampol

Qualificació: Excel·lent cum laude

Membres del tribunal

President

Dr. Manuel Ros Pérez
Departament de Bioquímica, Fisiologia i
Genètica Molecular
Universitat Rey Juan Carlos de Madrid

Secretari

Dr. Jordi Oliver Oliver
Departament de Biologia Fonamental i
Ciències de la Salut
Universitat de les Illes Balears

Vocals

Dr. Fernando Escrivá Pons
Departament de Bioquímica i Biologia Molecular II
Universitat Complutense de Madrid

Dr. José Antonio Fernández López
Departament de Nutrició i Bromatologia
Universitat de Barcelona

Dra. Carmen Álvarez Escolá
Departament de Bioquímica i Biologia Molecular II
Universitat Complutense de Madrid