**TL 4**

**CARACTERIZACIÓN DEL COLESTEROL Y ESFINGOLÍPIDOS EN EL TEJIDO ADIPOSO DE UN MODELO MURINO DE LIPODISTROFIA GENERALIZADA**

Lila González Hodar1, Víctor Cortés Mora1

1Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile  
**Introducción:** Las caveolas son microdominios de membrana ricos en colesterol y esfingolípidos, y posiblemente median la diferenciación y función adiposa. En seres humanos y ratones, la deficiencia de Caveolina-1 y Cavina-1, proteínas necesarias para la formación de caveolas, causa lipodistrofia, una enfermedad caracterizada por marcada reducción del tejido adiposo y resistencia insulínica. El ratón knock out para AGPAT2 (Agpat2-/-) también desarrolla lipodistrofia. Los adipocitos Agpat2-/- presentan una reducción severa en el número de caveolas y adipogénesis anormal in vitro.

Objetivo: Determinar la abundancia de: 1) colesterol, 2) Caveolina-1 y Cavina-1, y 3) niveles de mRNA de los principales determinantes del colesterol y esfingolípidos, en el tejido adiposo y adipocitos diferenciados in vitro de ratones Agpat2-/- .

Diseño experimental: Estudio descriptivo de un modelo murino de lipodistrofia.

Materiales y Métodos: Preadipocitos derivados del tejido adiposo interescapular de ratones recién nacidos Agpat2-/- y wild type, fueron sometidos a diferenciación adipogénica in vitro. En estas células se visualizó la abundancia y localización subcelular de colesterol mediante una sonda PFO recombinante fluorescente; los niveles de mRNA fueron cuantificados mediante qPCR; la abundancia de Caveolina-1 y Cavina-1 fue estimada por western blot e inmunofluorescencia. En cortes transversales de la sección torácica de ratones Agpat2-/- y wild type se estimaron los niveles de colesterol y Caveolina-1 y Cavina-1 en el tejido adiposo blanco y pardo interescapular, por medio inmunofluoresencia con la sonda PFO y anticuerpos específicos, respectivamente. Los lípidos neutros y núcleos fueron visualizados por tinción de Bodipy y Hoechst, respectivamente.

**Resultados**: Los niveles de colesterol están aumentados en adipocitos Agpat2-/- a día 10 de diferenciación, al igual que en el tejido adiposo blanco subcutáneo de ratones Agpat2-/- de 0.5 y 2.5 días de edad, y en el tejido pardo interescapular de ratones Agpat2-/- de 4.5 y 6.5 días de edad. En adipocitos Agpat2-/- a día 10 de diferenciación se encontró incremento significativo en niveles de mRNA de genes que regulan el metabolismo de colesterol (Abca1, Ldlr, Lrp, Srbi, Srebp2 y Hmg-CoAR) y esfingolípidos (Sptlc2, GlcT, Smpd1 y Asah1). En el día 0 de diferenciación, se encontró un aumento en los niveles de mRNA de Lrp y GlcT. No se encontraron diferencias en la abundancia de Caveolina-1 y Cavina-1 entre adipocitos Agpat2-/- y wild type.

**Conclusiones:** 1) Los niveles de colesterol y de mRNA de genes que regulan el metabolismo de colesterol y esfingolípidos están aumentados en adipocitos Agpat2-/-. 2) No hay cambios en la abundancia de Caveolina-1 y Cavina-1 en adipocitos Agpat2-/-. 3) Se debe investigar la relación entre el mayor contenido de colesterol en los adipocitos Agpat2-/- y el defecto adipogénico de estas células.

**Financiamiento:** Fondecyt 1181214