

2017 Octubre, 7(1): 1-1

## **GPAT3 Y GPAT4 DIRIGEN LA SÍNTESIS DE NOVO DE GLICEROLÍPIDOS DURANTE LA TRANSICIÓN MACRÓFAGO-CÉLULA ESPUMOSA Y SU AUSENCIA AFECTA LA LIBERACIÓN DE CITOQUINAS AL MEDIO**

Quiroga IY<sup>1</sup>, Pellon-Maison M<sup>1</sup>, Gonzalez MC<sup>1</sup>, Coleman RA<sup>2</sup>, Gonzalez-Baro MR

<sup>1</sup> Instituto de Investigaciones Bioquímicas de La Plata -CONICET, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata, Argentina.

<sup>2</sup> Department of Nutrition, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina, United States of America  
yoseli\_quiroga@hotmail.com

### **Introducción**

La enzima glicerol-3-fosfato aciltransferasa (GPAT) inicia y regula la síntesis de novo de glicerolípidos. Durante la transición macrófago-célula espumosa que ocurre en el contexto de la formación de la placa de ateroma estas células acumulan grandes cantidades de gotas de lípidos. Dichas gotas están formadas por un núcleo de ésteres de colesterol y triacilglicérol (TAG) rodeado por una monocapa de fosfolípidos (PL). El origen y relevancia funcional de los TAG y PL que la componen han sido poco estudiados.

### **Objetivo**

Estudiar si la síntesis de novo de glicerolípidos se activa durante la transición macrófago-célula espumosa y el rol de las 4 isoformas de GPAT identificadas en mamíferos en este proceso. Además, analizar la relevancia de los glicerolípidos (TAG y PL) en el proceso de liberación de citoquinas que ocurre en este tipo de células.

### **Materiales y métodos**

Se utilizaron dos modelos celulares: la línea de macrófagos murinos RAW 264.7 y macrófagos primarios derivados de médula ósea de ratón (BMDM) tratados con LDLs oxidadas (oxLDLs) durante diferentes tiempos para inducir su transición a células espumosas. Se cuantificaron gotas de lípidos, TAG y PL totales, así como también la incorporación de sustratos radioactivos (<sup>14</sup>C]-acetato y [<sup>14</sup>C]-ácido oleico) en lípidos como medida de la síntesis *de novo*. Se cuantificó la expresión de las diferentes isoformas de GPAT mediante qRT-PCR y se analizó la actividad enzimática GPAT utilizando sustratos radioactivos. Para analizar la relevancia de GPAT3 y GPAT4 se generó una línea de células RAW264.7 en donde GPAT3 está silenciada (shGpat3) y se obtuvieron BMDM de ratones Gpat3<sup>-/-</sup> y Gpat4<sup>-/-</sup>. Por último, se cuantificó la liberación de citoquinas al medio utilizando el método Luminex-MAGPIX.

### **Resultados**

La expresión de GPAT3 aumentó 32 y 8 veces luego de 8 y 24h de tratamiento con oxLDL en células RAW y BMDM, respectivamente. Este aumento de la expresión fue coherente con un aumento en la actividad enzimática atribuible a GPAT3 y GPAT4 durante la transición macrófago-célula espumosa. El área de gotas de lípidos y el contenido de TAG y PL también mostró un aumento significativo luego del tratamiento, así como también la incorporación de sustratos radioactivos en lípidos totales y en particular en la fracción de TAG. Al evaluar los mismos parámetros en células shGpat3 y BMDM Gpat3<sup>-/-</sup> y Gpat4<sup>-/-</sup> observamos una disminución en todos ellos, es decir que la deficiencia de GPAT3 o GPAT4 produce una menor síntesis *de novo* de TAG y PL luego de la transición macrófago-célula espumosa y por lo tanto un menor aumento en la cantidad de gotas de lípido, TAG y PL. Finalmente, los BMDM Gpat4<sup>-/-</sup> exhibieron una mayor liberación de citoquinas luego del tratamiento con oxLDL.

### **Conclusiones**

Durante la transición macrófago-célula espumosa se produce un aumento en la síntesis *de novo* de glicerolípidos que contribuye al incremento en el contenido de gotas de lípidos, TAG y PL. GPAT3 y GPAT4 son requeridas para que este proceso ocurra. GPAT4, además, estaría implicada en la regulación de la liberación de citoquinas durante la formación de células espumosas.