



UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN
FACULTAD CIENCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS
ÁREA BIOLOGIA CELULAR Y MOLECULAR

**Participación de los transportadores de
monocarboxilatos en el mecanismo sensor de glucosa
basado en una interacción metabólica glía-neurona.**



Tutor: Dra. María de los Ángeles García
Dpto. de Biología Celular
Facultad de Ciencias Biológicas
Universidad de Concepción

Co-Tutor: Dr. Francisco Nualart Santander
Dpto. de Biología Celular
Facultad de Ciencias Biológicas
Universidad de Concepción

Tesis para ser presentada a la Dirección de Postgrado de la
Universidad de Concepción

CHRISTIAN GONZALO CORTES CAMPOS
CONCEPCIÓN-CHILE
2011

RESUMEN

El control de los niveles de glucosa sistémica y la ingesta alimenticia son dos procesos estrechamente relacionados y altamente regulados, que involucran a órganos periféricos y al sistema nervioso central. Se ha establecido que regiones específicas del cerebro, el hipotálamo y el núcleo arqueado (NA), son capaces de detectar y responder a cambios en la concentración de glucosa, desencadenando respuestas neuroendocrinas que regulan la ingesta alimenticia. Sin embargo, los mecanismos celulares y moleculares que permiten detectar y responder a las variaciones en los niveles de glucosa son desconocidos. La interacción metabólica entre neurona y glia sería fundamental para explicar el funcionamiento del sistema sensor de glucosa cerebral. Las células gliales que recubren las paredes ventriculares del hipotálamo, denominadas tanicitos, interactúan simultáneamente con células neuronales, el LCR y los vasos sanguíneos hipotalámicos. Además, estas células expresan proteínas claves para el sistema sensor de glucosa como GLUT2 y glucoquinasa. Recientemente, hemos propuesto que el mecanismo sensor de glucosa está basado en una interacción tanicito-neurona, en la cual el lactato actúa como un mensajero intercelular del estado energético del organismo. En este contexto los transportadores de monocarboxilatos (MCTs) juegan un rol fundamental en este proceso, permitiendo la transferencia de lactato desde el tanicito a la neurona.

Hemos demostrado que MCT1 y MCT4 se expresan en dos poblaciones distintas de tanicitos, denominados tanicitos $\beta 1$ ventrales y dorsales, respectivamente. Definimos que estas células *in vitro* son capaces de liberar lactato en respuesta a

alzas en la concentración de glucosa extracelular. Observamos que el transportador MCT2 se localiza en neuronas hipotalámicas y es funcional para la incorporación de lactato. De esta forma, las neuronas del NA y los tanicitos tendrían las condiciones moleculares para transferir lactato entre ellas.

Los tanicitos $\beta 1$ dorsales (MCT4 positivos), contactan el área lateral del NA que contiene a las neuronas anorexígenas. Postulamos que este tipo de tanicito media el mecanismo que controla la saciedad, generando lactato, un intermediario metabólico que acopla la detección de las alzas en la concentración de glucosa con la respuesta neuronal.

Interesantemente, el *knock down* de MCT1 en tanicitos $\beta 1$ ventrales, mostró que estas células pueden estar involucradas en la inhibición del hambre en condiciones de hiperglicemia, a través de la liberación de lactato y no por acción directa de la glucosa, reforzando la función de los tanicitos en este sistema sensor. Finalmente, de forma inesperada, observamos que el *knock down* de MCT1 incrementó la expresión de neuropéptidos inductores de saciedad en condiciones de hipoglicemia, una respuesta compleja de explicar, pero muy interesante como modelo de aproximación experimental a la condición de anorexia observada en el humano.

En este trabajo de tesis hemos profundizado en el mecanismo sensor de glucosa cerebral, aportando un conjunto de evidencias adicionales para integrar y explicar los mecanismos bioquímicos y moleculares que operan en este complejo sistema que controla la ingesta alimenticia en los mamíferos. Además, aportamos variadas evidencias sobre la importancia de los tanicitos, en el SNC.