



Universidad de Concepción  
Dirección de Postgrado  
Facultad de Ciencias Biológicas -Programa de Doctorado en Ciencias Biológicas,  
mención Biología Celular y Molecular.

**Bases estructurales, celulares y moleculares para explicar una vía  
de entrada rápida de glucosa al cerebro**



FERNANDO ANTONIO MARTÍNEZ ACUÑA  
CONCEPCIÓN-CHILE  
2012

Profesor Guía: Dr. Francisco Nualart Santander  
Dra. M de los Ángeles García Robles  
Dpto. de Biología Celular, Facultad de Ciencias Biológicas  
Universidad de Concepción

## RESUMEN

La eminencia media se localiza en el piso del tercer ventrículo y en ella se encuentra el plexo primario del sistema portal hipotálamo-hipofisiario, que permite la transferencia de hormonas a la sangre. Este plexo primario está formado por vasos sanguíneos fenestrados, que no poseen barrera hematoencefálica, lo que le otorga una alta permeabilidad. No obstante, la difusión de metabolitos como glucosa está limitada por la existencia de una barrera denominada eminencia media- líquido cefalorraquídeo, formada por tanicitos  $\beta 2$ . Sin embargo, la glucosa podría ser incorporada al líquido cefalorraquídeo si existiera un mecanismo de transporte específico en estas células gliales, que permita concentrar eficientemente la glucosa en el tercer ventrículo basal, mecanismo que hemos denominado “*fast track*”. Este transporte de glucosa sería muy importante para estimular las células gliales involucradas en el mecanismo sensor de glucosa hipotalámico (tanicitos  $\beta 1$ ). Aplicando metodologías de biología celular y molecular, hemos demostrado que en la eminencia media ocurren cambios agudos de la citoarquitectura de las células gliales o tanicitos  $\beta 2$ , en respuesta a aumentos en la concentración de glucosa. En hiperglucemia los tanicitos  $\beta 2$  modifican sus procesos celulares y generan un fenómeno de “lagunización” a nivel de la eminencia media. En una segunda etapa analizamos el efecto producido por la inhibición de glucoquinasa, una enzima clave para los sistemas sensores de glucosa, en la conducta alimenticia. Demostramos que al inhibir glucoquinasa utilizando adenovirus que expresan un shRNA específico, se induce un retardo en la génesis del mecanismo de saciedad. En una tercera etapa, establecimos la localización de los transportadores de glucosa de baja afinidad GLUT2 y GLUT6 en los tanicitos  $\beta 2$  de la eminencia media. Además, demostramos que el aumento de la glucorraquia (glucosa en el líquido

cefalorraquídeo) en el receso infundibular inducida por hiperglucemia periférica, presenta una dinámica de incremento mayor que la observada en otras regiones ventriculares, sugiriendo que existe una transferencia local de glucosa a través de la barrera eminencia media-líquido cefalorraquídeo. Finalmente, analizamos de qué manera la inhibición *in vivo* de los transportadores GLUT2 y/o GLUT6 (AdshGLUT2; AdshGLUT6), afecta la dinámica del transporte transcelular de glucosa y evaluamos una posible vía de transporte paracelular utilizando trazadores de barreras cerebrales (azul de toluidina y azul de Evans) y microscopía ultraestructural. Todos estos resultados sugieren la existencia de un mecanismo eficiente de transporte de glucosa desde la eminencia media al líquido cefalorraquídeo del tercer ventrículo, que en hiperglucemia impactaría una región glucosensora ejerciendo efectos rápidos en el comportamiento alimenticio.

