



Universidad de Concepción
Facultad de Ciencias Naturales y Oceanográficas



Inhibición adenoviral del transportador de monocarboxilato 1 (MCT1) en glía hipotalámica: Estudio del comportamiento alimenticio



Seminario de Título presentado a la
Facultad de Ciencias Naturales y Oceanográficas
Para optar al título de Biólogo

María José Barahona Figueroa

Concepción, Diciembre 2013

RESUMEN

El transportador de monocarboxilato 1 (MCT1) ha sido considerado como un componente principal en eritrocitos y fibras musculares, recientemente su expresión ha sido detectada en un tipo de célula glial especializada denominada tanicito, célula que forma las paredes del tercer ventrículo (3V) hipotalámico y que se contacta con neuronas liberadoras de neuropéptidos que regulan de la ingesta alimenticia. Existen diversas evidencias en literatura que sugieren que el *sensing* de glucosa es un proceso coordinado, donde la función neuronal se acopla con la actividad glial. Estas observaciones, han permitido postular un modelo en el que la glía, específicamente los tanicitos, *sensarían* los cambios en la concentración de glucosa, proveniente del LCR, y liberarían lactato a través de MCT1 y MCT4 al medio extracelular. Este lactato, sería incorporado a las neuronas a través de MCT2 alterando la actividad de las neuronas orexigenicas y anorexigénicas del núcleo arqueado, es decir, el lactato actuaría como molécula señalizadora del estado energético. En base a estos antecedentes, postulamos que la inhibición del transportador MCT1 produce una alteración en el comportamiento alimenticio. Para corroborar nuestra hipótesis, en esta tesis generamos ratas *knock down* para MCT1 glial, a través de la inyección intracerebroventricular (i.c.v) de un adenovirus que codifica un shARN para este transportador. Mediante inmunohistoquímica detectamos que el adenovirus inhibidor transduce selectivamente a la glia a las 96h post-inyección adenoviral. Además mediante qRT-PCR se detectó que inhibe la expresión del ARNm de MCT1 y no de MCT4. Posteriormente, con el fin de demostrar el efecto de la inhibición de MCT1 sobre el comportamiento alimenticio, inyectamos el adenovirus en el 3V en ratas canuladas mediante estereotaxia. Luego, realizamos dos ciclos de ayuno-realimentación (24h/24h), monitoreando el alimento ingerido y el peso corporal, al término de las 24h de cada ciclo. En el ciclo 1, los animales *knock down* para MCT1 no presentan diferencias significativas en la cantidad de alimento consumido ni en el peso corporal con respecto al control, situación que se mantiene en el ciclo 2 de ayuno-realimentación. Además, paralelo a estos estudios determinamos, mediante un sistema de monitoreo en tiempo real, la frecuencia de ingesta y el establecimiento del tiempo de saciedad en los animales al comenzar el periodo de realimentación. En el ciclo 1, los animales *knock down* para MCT1 presentan un retraso en el término la ingesta de 9h con respecto al control. Sin embargo, en el ciclo 2 los animales *knock down* para MCT1 presentan una recuperación de la frecuencia de ingesta y el tiempo de establecimiento de la saciedad no presentando diferencias significativas.

Posteriormente mediante microdissección láser y qRT-PCR evaluamos la expresión de neuropéptidos en ratas *knock down* frente a inyección i.c.v de D-glucosa y L- lactato. La expresión relativa de POMC frente a inyección de D-glucosa es similar en animales MCT1 inhibidos y animales control, sin embargo, animales MCT1 inhibidos presentan un aumento en la expresión relativa del neuropéptido POMC con respecto al control frente a la inyección de L-lactato. NPY y AGRP no pudieron ser detectados con el uso de esta tecnología, mientras que CART no fue evaluado. Estos resultados demuestran que MCT1 expresado en tanicitos, estaría cumpliendo un papel importante en el comportamiento alimenticio alterando específicamente el tiempo de establecimiento de la saciedad y la frecuencia de ingesta en ratas.