

Daño lipotóxico induce inflamación y altera la sensibilidad a la ghrelina en el hipotálamo de ratas

Roger Maldonado-Ruiz^{a,b,c}, Cristina Rodríguez-Padilla^c y Alberto Camacho^{a,b*}

^aUnidad de neurometabolismo. Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud. UANL. Ave. Universidad S/N, Colonia Ciudad Universitaria, CP 66455, San Nicolás de los Garza, NL, México.

^bDepartamento de Bioquímica. Facultad de Medicina. UANL. Ave. Universidad S/N, Colonia Ciudad Universitaria, CP 66455, San Nicolás de los Garza, NL, México.

^cLaboratorio de Inmunología y Virología. Facultad de Ciencias Biológicas. Ave. Universidad S/N, Colonia Ciudad Universitaria, CP 66455, San Nicolás de los Garza, NL, México.

* Email: acm590@hotmail.com, alberto.camachomr@uanl.edu.mx.

Palabras clave: ghrelina, lipotoxicidad, inflamación metabólica, hipotálamo.

Introducción

La obesidad está relacionada con inflamación sistémica crónica inducida por ácidos grasos saturados, siendo el sistema nervioso central (SNC) uno de los más vulnerables a esta condición^{1,2}. El desarrollo de inflamación a nivel del SNC se regula por la microglía, fenómeno que ha sido asociado con enfermedades neurodegenerativas y metabólicas, como resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2³. En pacientes obesos se ha reportado alteraciones en la concentración de distintos neuropéptidos (e.g. Ghrelina y leptina) que no solo regulan mecanismos metabólicos (ingesta y saciedad) sino también ejercen un efecto inmunomodulador⁴⁻⁶. Estudios *in vitro* han reportado que la exposición prolongada a ácidos grasos (AG) promueve sensibilidad a la acción de la ghrelina probablemente alterando su concentración en las balsas lipídicas⁷. Por todo lo anterior, suponemos que la administración intracerebroventricular de ácidos grasos saturados en el hipotálamo promueve alteraciones metabólicas como un incremento en la ingesta de alimento

Parte experimental

Se estimularon cultivos primarios de microglía con lípidos saturados e insaturados a una concentración de 100 μ M por 24 h para determinar su efecto sobre la liberación de citocinas inflamatorias (determinado por ELISA) y su correlación con la activación de la cascada inflamatoria TANK-binding kinase - IKKs- NF- κ B (determinado por western blot). Mediante el empleo de cirugía estereotáxica, se buscó evidenciar que la inyección intracerebroventricular (ICV) de ácido palmítico (32.4 mM) o LPS (0.1 μ g/mL) son capaces de inducir neuroinflamación y alteraciones en la señalización de la hormona ghrelina. Para esto se implanto una canula de 17 mm con un grosor de 23G en las siguientes coordenadas Ap: -2.56 mm, Lat: 0 mm DV: -9.8 mm, correspondientes al tercer ventrículo según el atlas de Paxinos y Watson⁸. La ICV se realizó por 5 días, tiempo al que se realizaron ensayos de sensibilidad a la insulina (ITT) y tolerancia a la glucosa (GTT), al mismo tiempo que se determinaba el consumo diario de alimento. Estos ensayos fueron precedidos por una prueba de sensibilidad a la ghrelina, donde se administraron 1 mg/mL de ghrelina ICV y se cuantificó el alimento consumido por 2 h.

Resultados y discusión

En nuestros experimentos pudimos determinar que el ácido palmítico (PAL), un AG saturado, fue capaz de inducir la secreción de citocinas inflamatorias, por parte de la microglía, (IL-6, IL-1 β y TNF- α) en un orden de magnitud 1.5 mayor al control. Mientras que observo la activación de la proteína TANK-binding kinase 1 (TBK1) *in vitro* en los cultivos estimulados con PAL.

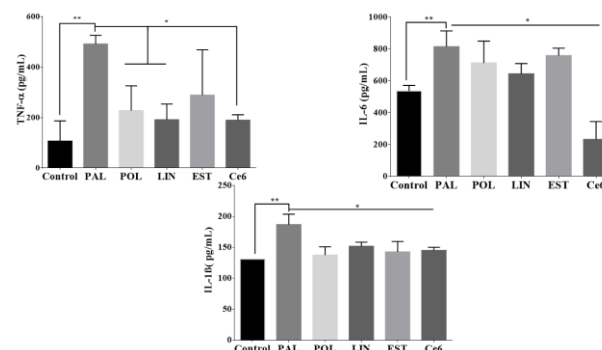


Fig 1. Secreción de citocinas inflamatorias por cultivo primario de microglía.

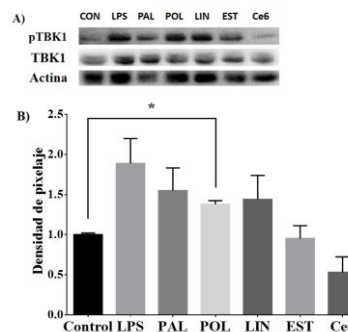


Fig. 2. Activación de TBK1 en cultivo primario de microglía.

La administración ICV de PAL o LPS no afectan la sensibilidad a la insulina ni la tolerancia a la glucosa de manera negativa. Sin embargo, la administración de estos agentes inflamatorios incremento el consumo de alimento de forma significativa cuando

se administró ghrelina vía ICV. De igual forma se observó la activación de las proteínas TBK1 y NF- κ B en el núcleo (ARC) arqueado del hipotálamo, una región clave para el control del apetito, además de ser el único núcleo del hipotálamo con receptores para la ghrelina.

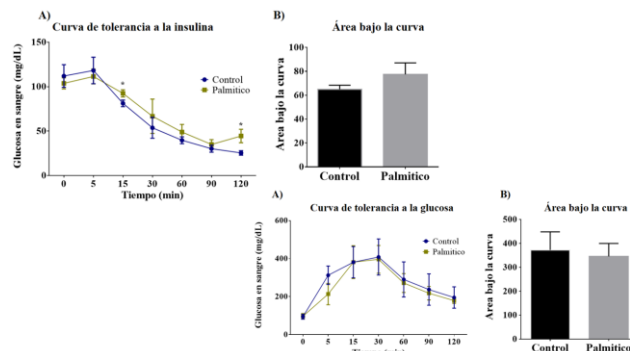


Fig. 3. Curva de tolerancia a la glucosa y curva de tolerancia a la insulina posterior a la administración ICV de PAL o LPS.

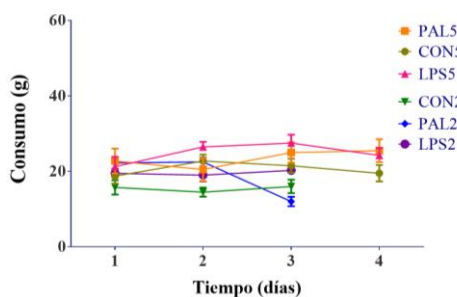


Fig. 4. Consumo diario de alimento durante la administración de PAL o LPS.

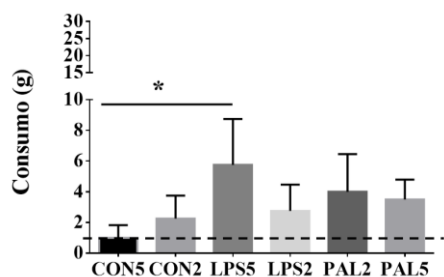


Fig. 5. Consumo de alimento durante la prueba de sensibilidad a la ghrelina.

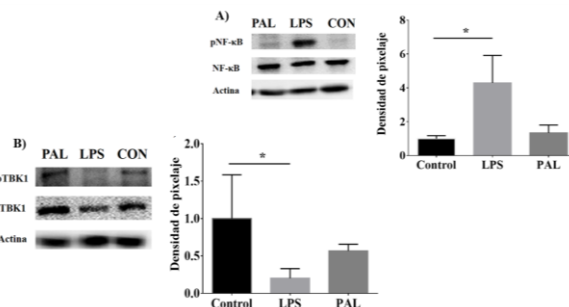


Fig. 6. A) Activación de NF- κ B en el ARC. B) Activación de TBK1 en el ARC de ratas Wistar.

Conclusiones

La estimulación de células de la microglía con ácido palmítico promueve la secreción de las citocinas inflamatorias, IL-1 β , IL-6 y TNF- α .

La estimulación de estas citocinas está relacionada con el aumento en la fosforilación de TBK1 in vitro y NF- κ B in vivo.

La administración ICV de ácido palmítico por 5 días induce la activación de NF- κ B y promueve un mayor incremento en la ingesta de alimento sensible a la ghrelina.

Referencias

- Cai D, Liu T. *Ann NY Acad Sci.* 2011;1243. doi:10.1111/j.1749-6632.2011.06388.x.
- Virtue S, Vidal-Puig A. *PLoS Biol.* 2008;6(9):1819-1823. doi:10.1371/journal.pbio.0060237.
- Maldonado-Ruiz R, Montalvo-Martínez L, Fuentes-Mera L, Camacho A. *Nutr Diabetes.* 2017;7(3):e254. doi:10.1038/nutd.2017.10.
- Carniglia L, Ramírez D, Durand D, et al. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:1-23. doi:10.1155/2017/5048616.
- Siegl D, Midura EF, Annecke T, Conzen P, Caldwell CC, Tschoep J. *PLoS One.* 2015;10(4). doi:10.1371/journal.pone.0122211.
- Pacifico L, Poggiogalle E, Costantino F, et al. *Acylated and nonacylated ghrelin levels and their associations with insulin resistance in obese and normal weight children with metabolic syndrome.* 2009:12-16. doi:10.1530/EJE-09-0375.
- Delhanty PJD, van Kerkwijk A, Huisman M, et al. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;299(3):E497-E505. doi:10.1152/ajpendo.00414.2009.
- Paxinos G, Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates.* Acad Press San Diego. 1997;3rd.