

INFORME CIENTIFICO DE BECA

Legajo N°:

BECA DE Estudio **PERIODO** 01-07-2015 al 31- 03-2016

1. **APELLIDO:** Villagarcía

NOMBRES: Hernán Gonzalo

Dirección Particular: Calle: **N°:**

Localidad: La Plata **CP:** 1900 **Tel:**

Dirección electrónica (donde desea recibir información): hernan_villagarcia@hotmail.com

2. **TEMA DE INVESTIGACIÓN** (Debe adjuntarse copia del plan de actividades presentado con la solicitud de Beca)

Estrategia farmacológica preventiva del desarrollo de alteraciones endocrino-metabólicas y alto riesgo de enfermedad cardiovascular en la sociedad moderna

3. **OTROS DATOS** (Completar lo que corresponda)

BECA DE ESTUDIO: 1º AÑO: *Fecha de iniciación:* 01-07-2015

2º AÑO: *Fecha de iniciación:*

BECA DE PERFECCIONAMIENTO: 1º AÑO: *Fecha de iniciación:*

2º AÑO: *Fecha de iniciación:*

4. **INSTITUCIÓN DONDE DESARROLLA LOS TRABAJOS**

Universidad y/o Centro: CENEXA (Centro de Endocrinología Experimental y Aplicada)
(CONICET-CCT La Plata – UNLP)

Facultad: Facultad de Ciencias Médicas

Departamento:

Cátedra:

Otros:

Dirección: Calle: 60 y 120 **N°:** S/N

Localidad: La Plata **CP:** 1900 **Tel:**

5. **DIRECTOR DE BECA**

Apellido y Nombres: Flavio Francini

Dirección Particular: Calle: **N°:**

Localidad: La Plata **CP:** 1900 **Tel:**

Dirección electrónica: f_francini@yahoo.com

6. EXPOSICIÓN SINTÉTICA DE LA LABOR DESARROLLADA EN EL PERIODO. (Debe exponerse la orientación impuesta a los trabajos, técnicas empleadas, métodos, etc., y dificultades encontradas en el desarrollo de los mismos, en el plano científico y material).

Efecto de un análogo de GLP-1 (Exendina-4) y de un inhibidor de la DPP-IV (Sitagliptina) sobre el hígado de ratas con insulinoresistencia y TGA inducidas por dieta rica en fructosa.

El objetivo del proyecto fue evaluar el efecto de la administración de un agonista del receptor de GLP-1 (exendina-4) o de un inhibidor de la DPP-IV (sitagliptina), sobre los cambios hepáticos inducidos en ratas normales por la administración de dieta rica en fructosa (DRF) durante 21 días sobre: a) la glucemia, insulinemia, y trigliceridemia, así como sobre los niveles de fructosamina circulantes, b) la actividad del sensor hepático de glucosa, la enzima glucoquinasa, c) los cambios ocurridos en los mecanismos de regulación de la actividad de la misma (expresión génica y proteica, compartimentalización intracelular e interacción con PFK2), y d) los cambios acaecidos en la esteatosis hepática.

Resultados

Peso corporal, ingesta de alimento y agua: la administración de fructosa durante 21 días generó en las ratas un incremento significativo del peso corporal (Δg). La administración de exendina-4 o sitagliptina reduce significativamente dicha ganancia. No se observaron diferencias entre los grupos respecto tanto a la ingesta de alimento sólido como de agua (Tabla 1, ver ANEXO I).

Glucemia, trigliceridemia, insulinemia, y fructosamina en sangre: Si bien todos los grupos fueron normoglucémicos, los animales sometidos a DRF presentaron hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia y niveles plasmáticos de fructosamina mayores que los controles. El índice HOMA-IR fue significativamente mayor en animales F, indicando la presencia de un estado de insulinoresistencia. La administración de exendina-4 o sitagliptina previno las alteraciones mencionadas (Tabla 2, ver ANEXO I).

Contenido hepático de triglicéridos: ratas alimentadas con F presentaron un contenido mayor de triglicéridos que los animales C (476.4 ± 29.9 vs. 186.8 ± 11.8 $\mu g/100$ mg tejido; $p < 0.001$); alteraciones que resultaron atenuadas con el tratamiento tanto con exendina-4 como sitagliptina (476.4 ± 29.9 vs. 374.7 ± 29.9 $\mu g/100$ mg tejido; $p < 0.05$ y 476.4 ± 29.9 vs. 299.8 ± 16.7 $\mu g/100$ mg tejido; $p < 0.05$ para FE y FS respectivamente).

Actividad y distribución subcelular de glucoquinasa hepática: La actividad de la glucoquinasa en la fracción citosólica (FC) representa la actividad total medible en homogenados. La fracción nuclear (FN) representa la forma inactiva retenida en el núcleo por la proteína reguladora de la glucoquinasa. Mientras que esta actividad fue mayor en los animales F, la administración de exendina-4 y de sitagliptina previno dicho incremento. La relación actividad FC/FN (indicador de translocación núcleo-citoplasma) mostró que en los animales C la mayor actividad de glucoquinasa está en la FN, mientras que en los animales F la mayor actividad se determinó en la FC. Esta diferencia en la localización intracelular sería uno de los determinantes de la mayor actividad de glucoquinasa medida en animales F. La administración de exendina-4 o sitagliptina a ratas F previno el desarrollo de este patrón de distribución manteniendo una relación similar a la registrada en ratas C (Figura 1, ver ANEXO I).

Expresión génica de glucoquinasa y PFK2 hepáticas mediante qPCR: La concentración de ARNm para tanto para glucoquinasa como para PFK2 fue mayor en animales F, retornando a los valores observados en los controles cuando se les administró exendina-4 o sitagliptina.

Estos cambios en la expresión génica de ambas enzimas podrían explicar parcialmente los cambios registrados en la actividad de glucoquinasa en ratas F (Figura 2, ver ANEXO I).

Contenido proteico de glucoquinasa y PFK2 hepáticas mediante Western blot: La DRF indujo un incremento significativo en los niveles de proteínas en ambas enzimas. Considerando el efecto estimulador de la PFK2 sobre la actividad de la glucoquinasa, estos dos cambios explicarían parcialmente el incremento de actividad medido en ratas F. Mientras que la administración de exendina-4 o sitagliptina a ratas F no modificó la expresión proteica de glucoquinasa, ambos compuestos disminuyeron significativamente los niveles de expresión de PFK-2, sugiriendo que su efecto sobre la actividad de glucoquinasa se debería a esta última acción (Figura 3, ver ANEXO I).

Conclusiones:

Los resultados obtenidos muestran que la administración de DRF a ratas normales durante 21 días induce:

- hipertrigliceridemia, aumento de fructosamina plasmática e insulinoresistencia (hiperinsulinemia y elevado índice HOMA-IR). La administración de exendina-4 o sitagliptina previene dichas alteraciones.
- aumento en la actividad de glucoquinasa hepática posiblemente debido a la combinación del aumento de su expresión génica y proteica y de un cambio en la distribución celular de la enzima (translocación núcleo-citoplasma) tanto como en un posible incremento en su interacción con su modulador citosólico positivo, la enzima PFK-2.
- la administración de exendina-4 o sitagliptina previene los cambios inducidos por la DRF sobre la actividad de la glucoquinasa. Este efecto sería la consecuencia de su acción sobre los mecanismos de regulación postranscripcionales de la actividad de la enzima, más que de cambios en su concentración.

Los datos sugieren que las incretinas tendrían un efecto directo sobre el metabolismo glucídico hepático. En consecuencia, estos compuestos no son sólo útiles para el tratamiento de personas con DMT2 sino que también podrían emplearse para prevenir la progresión de la intolerancia a la glucosa hacia DMT2 y el desarrollo de la esteatosis hepática.

7. TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN REALIZADOS O PUBLICADOS EN EL PERIODO.

7.1. PUBLICACIONES. Debe hacerse referencia, exclusivamente a aquellas publicaciones en la cual se halla hecho explícita mención de su calidad de Becario de la CIC. (Ver instructivo para la publicación de trabajos, comunicaciones, tesis, etc.). Toda publicación donde no figure dicha aclaración no debe ser adjuntada. Indicar el nombre de los autores de cada trabajo, en el mismo orden que aparecen en la publicación, informe o memoria técnica, donde fue publicado, volumen, página y año si corresponde; asignándole a cada uno un número. En cada trabajo que el investigador presente -si lo considerase de importancia- agregará una nota justificando el mismo y su grado de participación.

7.2. PUBLICACIONES EN PRENSA. (Aceptados para su publicación. Acompañar copia de cada uno de los trabajos y comprobante de aceptación, indicando lugar a que ha sido remitido. Ver punto 7.1.)

7.3. PUBLICACIONES ENVIADAS Y AUN NO ACEPTADAS PARA SU PUBLICACIÓN. (Adjuntar copia de cada uno de los trabajos. Ver punto 7.1.)

7.4. PUBLICACIONES TERMINADAS Y AUN NO ENVIADAS PARA SU PUBLICACIÓN.
(Adjuntar resúmenes de no más de 200 palabras)

7.5. COMUNICACIONES. (No consignar los trabajos anotados en los subtítulos anteriores)

7.6. TRABAJOS EN REALIZACIÓN. (Indicar en forma breve el estado en que se encuentran)

8. OTROS TRABAJOS REALIZADOS. (Publicaciones de divulgación, textos, etc.)

8.1. DOCENCIA

8.2. DIVULGACIÓN

8.3. OTROS

9. ASISTENCIA A REUNIONES CIENTÍFICAS. (Se indicará la denominación, lugar y fecha de realización y títulos de los trabajos o comunicaciones presentadas)

II Congreso Internacional de la Facultad de Ciencias Médicas UNLP. La Plata, Argentina 12 al 14 de Noviembre 2015. Manese V, Sabugo V, Villagarcía H, Castro MC, Schinella G, Castrogiovanni D, Spinedi E, Massa ML, Francini F. Estrés oxidativo e inflamación hepática en ratas hiperadiposas generadas por tratamiento neonatal con monosodio L-glutamato (MSG).

10. CURSOS DE PERFECCIONAMIENTO, VIAJES DE ESTUDIO, ETC. (Señalar características del curso o motivo del viaje, duración, instituciones visitadas y si se realizó algún entrenamiento)

"Curso de Animales de Laboratorio en Investigaciones Científicas: Requerimientos Internacionales para su uso y cuidado - Módulo I". Secretaría de Posgrado de la Facultad de Ciencias Veterinarias UNLP. Del 30/06 al 01/07 de 2015. Aprobado.

"Curso de Animales de Laboratorio en Investigaciones Científicas: Requerimientos Internacionales para su uso y cuidado - Módulo II". Secretaría de Posgrado de la Facultad de Ciencias Veterinarias UNLP. Del 03/11 al 04/11 de 2015. Aprobado.

11. DISTINCIONES O PREMIOS OBTENIDOS EN EL PERIODO

12. TAREAS DOCENTES DESARROLLADAS EN EL PERIODO

13. OTROS ELEMENTOS DE JUICIO NO CONTEMPLADOS EN LOS TÍTULOS ANTERIORES (Bajo este punto se indicará todo lo que se considere de interés para la evaluación de la tarea cumplida en el período)

14. TÍTULO DEL PLAN DE TRABAJO A REALIZAR EN EL PERIODO DE PRORROGA O DE CAMBIO DE CATEGORÍA (Deberá indicarse claramente las acciones a desarrollar)

Condiciones de Presentación

- A. El Informe Científico deberá presentarse dentro de una carpeta, con la documentación abrochada y en cuyo rótulo figure el Apellido y Nombre del Becario, la que deberá incluir:
- a. Una copia en papel A-4 (puntos 1 al 14).
 - b. Las copias de publicaciones y toda otra documentación respaldatoria, deben agregarse al término del desarrollo del informe
 - c. Informe del Director de tareas con la opinión del desarrollo del becario (en sobre cerrado).

Nota: El Becario que desee ser considerado a los fines de una prórroga, deberá solicitarlo en el formulario correspondiente, en los períodos que se establezcan en los cronogramas anuales.

.....
Firma del Director

.....
Firma del Becario