

2015 Diciembre, 5(3): 1-1

## **ESTRÉS OXIDATIVO E INFLAMACIÓN HEPÁTICA EN RATAS HIPERADIPOSAS GENERADAS POR TRATAMIENTO NEONATAL CON MONOSODIO L-GLUTAMATO (MSG).**

Manese V1; Sabugo V1; Villagarcía H1; Castro MC1,4; Schinella G3; Castrogiovanni D2; Spinedi E1; Massa ML1; Francini F1,4.

1CENEXA (UNLP-CONICET La Plata); 2 IMBICE (CICPBA-CONICET); 3Cát. Farmacología Básica y 4Cát. Biología, Facultad de Ciencias Médicas (UNLP); f\_francini@yahoo.com.com

### **Introducción**

La administración neonatal de MSG en ratas induce daño neuronal a nivel del núcleo arcuato hipotalámico, lo que determina adultos con anormalidades metabólicas y neuro-endocrinas similares a las observadas en el Síndrome Metabólico humano. El objetivo del trabajo fue evaluar los efectos de dicho tratamiento en ratas de ambos sexos sobre el metabolismo, el estrés oxidativo (EO) e inflamación hepáticos, así como el posible dimorfismo sexual en estos parámetros.

### **Materiales y métodos**

se administró (i.p, 4 mg/g, en días alternados entre los 2-10 días de vida) MSG a ratas (macho: MSG M y hembra: MSG H) y a los 5 meses de edad se sacrificaron estos animales y sus respectivos controles (inyectados con 10 % ClNa siguiendo igual esquema, CT M y CT H). Se determinó: a) glucemia, insulinemia, trigliceridemia (TG), corticosteronemia y uricemia; b) marcadores de daño hepático (transaminasas GOT y GPT); en el hígado c) marcadores de EO (GSH y proteínas carboniladas), expresión de SOD y Catalasa; d) marcadores del metabolismo de carbohidratos y lípidos: nivel proteico y actividad de glucoquinasa (GQ), fructoquinasa (FQ), glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa), y ARNm de SREBP1c, FAS y GPAT; e) marcadores de inflamación: ARNm de IL-1b, PAI-I, TNFa y nivel proteico de TNFa y f) posibles efectos directos del MSG sobre estos marcadores en células HepG2.

### **Resultados**

Los animales MSG de ambos sexos presentaron el fenotipo característico del modelo: hiper-adiposidad visceral, degeneración de nervios ópticos, ARNm de NPY disminuido en el hipotálamo medio basal y, en los MSG M menor peso corporal y mayor corticosteronemia vs. CT M ( $p < 0,05$ ). Si bien las glucemias fueron similares entre los grupos (CT H  $113.5 \pm 1.9$ ; MSG H  $108 \pm 3$ ; CT M  $115.6 \pm 1.9$  y MSG M  $107 \pm 2.2$  mg/dl), los animales MSG mostraron insulinemia mayor respecto a los controles (CT H  $0.76 \pm 0.09$  vs MSG H  $1.33 \pm 0.34$ ,  $p < 0.05$ ; CT M  $0.8 \pm 0.05$  vs MSG M  $1.37 \pm 0.2$  ng/ml,  $p < 0.05$ ). Asimismo los CT M presentaron insulinemia mayor que los CT H ( $p < 0.05$ ). En consecuencia el HOMA IR fue también mayor en los animales MSG (CT H  $5.06 \pm 0.75$  vs MSG H  $10.37 \pm 2.06$ ,  $p < 0.05$ ; CT M  $5.35 \pm 0.46$  vs MSG M  $11.35 \pm 0.68$ ,  $p < 0.05$ ). Los CT M mostraron mayor TG que CT H y a su vez ambos grupos MSG fueron mayores que sus controles respectivos (CT H  $65.4 \pm 4.4$  vs MSG H  $137.5 \pm 24.8$ ,  $p < 0.05$ ; CT M  $106 \pm 7.1$  vs MSG M  $185 \pm 18.2$  mg/dl,  $p < 0.05$  y CT H vs CT M,  $p < 0.05$ ). Para transaminasas hepáticas los valores obtenidos fueron: GOT (U/l): CT H  $79.5 \pm 5.2$ ; MSG H  $90.0 \pm 4.7$ , CT M  $75.5 \pm 3$ , MSG M  $296.9 \pm 5.8^*$  (\*vs CT M,  $p < 0.05$ ). GPT (U/l): CT H  $15 \pm 1.3$ ; MSG H  $24.6 \pm 1.7^*$ , CT M  $9.5 \pm 0.7\#$  y MSG M  $15.5 \pm 1.2^*$  (\*vs CT y # vs CT H). Respecto a las corticosteronemia ( $\mu\text{g/dl}$ ) los animales CT M presentaron valores menores que las CT H ( $4.26 \pm 0.46$  vs  $8.79 \pm 0.96$ ,  $p < 0.05$ ) mientras que en los MSG los valores no fueron diferentes en las MSG H ( $9.25 \pm 0.88$ ) y si se registró un aumento en MSG M respecto a CT M ( $11.04 \pm 1.96$ ,  $p < 0.05$ ). Finalmente, la uricemia de los CT M fue mayor que la de las CT H mientras que en ambos grupos MSG se registró un aumento respecto a los CT (CT H  $0.61 \pm 0.04$ , MSG H  $1.94 \pm 0.18^*$ , CT M  $1.19 \pm 0.09\#$  y MSG M  $1.82 \pm 0.2^*$  mg/dl, \*vs CT y #vs CT H,  $p < 0.05$ ). En animales MSG, el EO se evidenció por el aumento de carbonilos en proteínas y disminución del contenido de GSH ( $p < 0.05$ ) en ambos sexos; cambios acompañados por un desbalance en la expresión de SOD y catalasa. Aunque la actividad FQ fue similar en CT H y MSG H, los CT M presentaron mayor actividad que CT H, en tanto que el tratamiento con MSG redujo significativamente estos valores. Un patrón similar se observó para la de GQ, sin embargo en este caso, el tratamiento con MSG incrementó esta actividad ( $p < 0,05$ ). La actividad de G6Pasa fue mayor en CT H que en CT M, sin cambios en MSG H e incremento en MSG M. Los animales MSG de ambos sexos mostraron un incremento en la expresión de genes lipogénicos (SREBP-1c, FAS y GPAT) así como en los niveles de marcadores de inflamación (ARNm de IL-1 b, PAI-I, TNFa y nivel proteico de este último). Finalmente, células HepG2 expuestas in vitro por 24 horas a MSG presentaron (vs. células no expuestas a MSG) un aumento significativo de la expresión génica de SREBP-1c, FAS, PAI-I y TNFa.

### **Conclusiones**

la administración neonatal de MSG induce EO e inflamación severa en ratas de ambos sexos y, alteraciones en el metabolismo de carbohidratos y lípidos, principalmente en ratas M. Este dimorfismo de género sugiere un rol de los esteroides sexuales en la disfunción hepática inducida por MSG. Finalmente nuestro estudio evidencia un posible efecto directo de MSG sobre el metabolismo lipídico y el proceso inflamatorio de células HepG2.

### **Palabras claves**

Monosodio L-glutamato  
Lesión hipotalámica  
Síndrome Metabólico