

## Distribución de los receptores hepáticos X en el cerebro de animales nacidos de madres con diabetes experimental.

M. R. Di Pilla, M. C. Vega, M. A. Bruno, H. Coirini

Facultad de Ciencias Médicas – Universidad Católica de Cuyo – Sede San Juan

**Introducción:** Ciertas relaciones entre distintas patologías vinculan las consecuencias metabólicas de unas, con factores de riesgo para la expresión de otras; este es el caso entre diabetes mellitus y la enfermedad de Alzheimer. Alteraciones en el metabolismo glucídico y lipídico son comunes en ambas patologías y en ambos metabolismos la acción de los oxiesteroides a través de los receptores hepáticos X (LXR) cumplen una importante acción regulatoria. **Objetivos:** En el presente trabajo se evaluó la expresión de los LXR en distintas regiones del sistema nervioso central en animales controles y nacidos de madres diabéticas, correlacionando estos niveles con características metabólicas. **Metodología:** Se utilizaron ratas hembras preñadas (Sprague-Dawley) a las cuales se les indujo una diabetes experimental, por inyección intravenosa de 35 mg de estreptozotocina (STZ)/Kg. de peso corporal, al tercer día de preñez. La progenie control proviene de madres que fueron inyectadas con vehículo. Los animales experimentales (progenie de madres diabéticas OD) fueron seleccionados de acuerdo a los niveles de glucosa de la madre (mayores a 200mg/dl a los 14 días post tratamiento). La OD como la progenie de animales inyectados con vehículo (OC) fueron criadas por madres sustitutas desde el nacimiento hasta el destete. **Resultados:** A la fecha se han generado en cuatro oportunidades colonias experimentales, la primera produjo 3 machos y 5 hembras OD que se comparó con igual número de animales OC, los animales fueron sacrificados a los 9 meses de edad. Previamente se evaluó la variación de masa corporal, y en las hembras el perfil del ciclo estral. En el primer caso se observó una tendencia a un menor peso en los animales experimentales, mientras que respecto al perfil de ciclo estral, los frotis vaginales no mostraron variaciones durante 10 días sucesivos, evidenciándose un estadio anómalo y similar tanto en OD como en OC. Se evaluó también la capacidad de respuesta de estos animales a una sobrecarga de glucosa. En el caso de la OD macho se observó una tendencia a ser intolerantes a la glucosa. En el caso de la OD hembra la respuesta promedio fue similar a la de los animales controles, solo un animal presentó un retardo en la respuesta. Los tejidos de estos animales fueron procesados para estudio por western blot de los LXR $\alpha$  y LXR $\beta$  en hígado y distintas áreas cerebrales: hipocampo, hipotálamo, corteza cerebral y cerebelo. Se observó una distribución homogénea del primer anticuerpo en los distintos tejidos, mientras que para el LXR $\beta$ , no se pudo observar su expresión en el hipotálamo. En una segunda camada se produjeron 4 madres, de las cuales se perdió toda la progenie por canibalismo. En la tercera camada se generaron animales a partir de 6 madres con distintos niveles de glucemia a los 15 días de preñez, (200 mg%, 400mg% y 600mg%). Parte de la progenie fue sacrificada a los 30 días de edad y otros se encuentran envejeciendo hasta los 9 meses. La expresión de los receptores LXR de estos animales, están siendo evaluados actualmente. En la cuarta camada, se produjeron 4 madres con glucemia en un rango de 200-400mg% siendo parte de la progenie sacrificada dentro de las 24hs del nacimiento, separando los tejidos antes mencionados para ser evaluados mediante las técnicas indicadas. Partes de esta progenie se prevé sacrificar a los 10 días y 30 días de edad. Se prevé realizar estudios con inmunocitoquímica con anticuerpos secundarios fluorescentes, para evaluar la colocalización de ambos tipos de receptores en el cerebro, mediante microscopía confocal. **Conclusiones:** Con los resultados obtenidos a la fecha se puede inferir que la diabetes gestacional, afecta la capacidad de la progenie en regular sus niveles de glucemia y provoca una modificación en la expresión de los LXR en el cerebro, a 9 meses posteriores del nacimiento.