



AquaTIC  
ISSN: 1578-4541  
igjaugar@upv.es  
Universidad de Zaragoza  
España

Blanco Imperiali, Ayelén Melisa  
**Caracterización del sistema ghrelinérgico en ciprínidos. Interacciones con la alimentación**  
AquaTIC, núm. 52, Esp., 2018, pp. 14-15  
Universidad de Zaragoza  
Zaragoza, España

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=49460633004>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc  
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal  
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso  
abierto

## RESUMEN DE TESIS DOCTORAL

### **Caracterización del sistema ghrelinérgico en ciprínidos. Interacciones con la alimentación**

**Ayelén Melisa Blanco Imperiali**

Directoras:

Dra. María Jesús Delgado Saavedra

Dra. Ana Isabel Valenciano González

Defendida el 22 de mayo de 2017 en la Universidad Complutense de Madrid

Realizada en el Departamento de Fisiología Animal II, Facultad de Ciencias Biológicas (UCM)

Mención *cum laude*

### **Resumen**

Uno de los principales retos de nuestra sociedad es conseguir, de manera sostenible, alimentos sanos y de calidad que nos permitan tener una correcta nutrición y desarrollo, así como disminuir el elevado número de patologías asociadas a la malnutrición y prevenir enfermedades. Un alimento que cumple sin duda estas características es el pescado, cuyo consumo ha incrementado notablemente en los últimos años. Esta creciente demanda de pescado no se puede satisfacer con la pesca extractiva, que ya ha alcanzado el límite de su producción sostenible, sino que en la actualidad es cubierta por la acuicultura. Teniendo en cuenta que es previsible que esta demanda siga incrementando en años venideros, mejorar la sostenibilidad de la producción vinculada a la acuicultura es un gran desafío para España. El principal coste de la acuicultura es la alimentación, que puede representar hasta un 80% del gasto total, por lo que desarrollar estrategias que la hagan más eficiente para minimizar el coste económico y medioambiental (asociado al alimento no ingerido) es un campo de investigación prioritario. En este sentido, conocer los mecanismos que regulan la ingesta, y que por tanto determinan que un pez coma o no coma, es crucial para adecuar la disponibilidad del alimento a las necesidades del pez.

La ingesta está sometida a un control complejo en el que intervienen numerosos reguladores neurales, endocrinos y neuroendocrinos. Entre ellos, la ghrelina, sintetizada principalmente por el estómago, o su equivalente en especies que carecen de él, destaca por tratarse de la única hormona periférica de carácter orexigénico (estimulador de la ingesta) descrita hasta el momento actual. La forma activa de esta hormona requiere la unión de un ácido graso de cadena media a la posición 3 de la cadena peptídica que es catalizada por la enzima ghrelina O-aciltransferasa (GOAT), localizada en la membrana del retículo endoplásmico. La acilación de la ghrelina es esencial para la unión a su principal receptor, el receptor de secretagogos de la hormona de crecimiento (GHS-R), lo que confiere a la GOAT un papel fundamental para el funcionamiento del sistema

ghrelinérgico. En la actualidad, numerosos aspectos estructurales y funcionales de esta enzima permanecen desconocidos, especialmente en peces.

La presente Tesis Doctoral profundiza en los conocimientos acerca del sistema ghrelinérgico en dos importantes especies de peces, el carpín dorado y el pez cebra. El primer objetivo ha sido identificar en el carpín la secuencia génica, estructura y topología de la GOAT. Hemos descrito dos transcritos de 1491 y 1413 pb, que denominamos *goat-V1* y *goat-V2*. GOAT-V1 y GOAT-V2 son proteínas integrales de membrana, con 11 y 9 dominios transmembrana, respectivamente. Ambas variantes presentan un patrón de expresión tisular similar, con niveles elevados en gónadas, tracto gastrointestinal y cerebro. La enzima muestra una expresión génica rítmica en ciertos tejidos, que induce a pensar en una posible funcionalidad del sistema ghrelinérgico como señal de salida del sistema circadiano en los peces.

El segundo objetivo de la Tesis ha sido estudiar los efectos de la alimentación sobre el sistema ghrelinérgico del carpín. El estudio de los cambios periprandiales de los diferentes componentes del sistema ghrelinérgico revela que los niveles circulantes de ghrelina acilada y GOAT aumentan preprandialmente, sugiriendo que esta forma acilada podría estar actuando como señal iniciadora de la alimentación en el carpín, estando implicados el bulbo intestinal y el receptor *ghs-r1a1*. Asimismo, demostramos que el ayuno de diferente duración induce la expresión de los componentes del sistema ghrelinérgico en el carpín, particularmente en el bulbo intestinal, telencéfalo y lóbulo vagal. Por último, describimos los efectos de la composición de la dieta en el sistema ghrelinérgico del carpín. Esta regulación, dependiente del tejido y de la duración del tratamiento, implica que dietas enriquecidas en carbohidratos o en lípidos inducen la expresión de los componentes del sistema ghrelinérgico, mientras que una dieta rica en proteínas la disminuye.

En último lugar, hemos investigado los efectos de la ghrelina en la regulación del apetito y la fisiología digestiva mediante aproximaciones *in vivo* e *in vitro* con carpines y con el desarrollo de peces cebra deficientes de *preproghrelina*. Los resultados demuestran que la acción orexigénica de la ghrelina podría estar mediada no sólo por circuitos hipotalámicos, sino también por el bloqueo de señales entéricas de carácter anorexigénico, al menos de colecistocinina, péptido tirosina-tirosina y péptido similar a glucagón 1. Estas tres hormonas, junto con reguladores del apetito centrales, parecen compensarse ante el déficit de ghrelina en peces cebra mutantes para mantener en control de la ingesta. Por otro lado, los estudios *in vitro* demuestran que esta hormona, activando el receptor GHS-R1a y las vías de señalización de la PLC/PKC/IP3 o de la AC/AMPC/PKA, estimula la expresión de enzimas digestivas en el intestino y el hígado-páncreas, sugiriendo que podría estar implicada en la regulación de la digestión enzimática en los peces. Además, el tratamiento con ghrelina *in vivo* e *in vitro* sobreexpresa los principales transportadores de glucosa intestinales, e incrementa la translocación de GLUT2 a la superficie celular, sugiriendo que podría modular el transporte intestinal de glucosa en teleósteos.

En conclusión, la presente Tesis aporta valiosa información acerca de importantes aspectos del sistema ghrelinérgico de los teleósteos, relativos fundamentalmente a los procesos de acilación de la hormona, su regulación por la alimentación y sus acciones a nivel intestinal y hepático relacionadas con el control del apetito y funciones digestivas. Los datos presentados suponen un gran avance en el conocimiento del sistema ghrelinérgico de los peces y abre nuevas puertas a estudios futuros sobre posibles funciones hasta ahora desconocidas que este sistema hormonal podría estar ejerciendo en este grupo de vertebrados.

*Palabras clave:* ghrelina, GOAT, alimentación, dieta.

---

## Publicaciones de la Tesis

---

Enlace al documento completo: <https://eprints.ucm.es/49262/>

- Blanco A. M. , Bertucci J. I., Valenciano A. I., Delgado M. J., Unniappan S. (2017). Ghrelin suppresses cholecystokinin (CCK), peptide YY (PYY) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in the intestine, and attenuates the anorectic effects of CCK, PYY and GLP-1 in goldfish (*Carassius auratus*). *Horm. Behav.*, 93: 62-71.
- Blanco A. M., Bertucci J. I., Ramesh N., Delgado M. J., Valenciano A. I., Unniappan S. (2017). Ghrelin facilitates GLUT2-, SGLT1- and SGLT2-mediated intestinal glucose transport in goldfish (*Carassius auratus*). *Sci. Rep.*, 7: 45024.
- Blanco A. M., Gómez-Boronat M., Alonso-Gómez A. L., Yufa R., Unniappan S., Delgado M. J., Valenciano A. I. (2017). Characterization of ghrelin O-acyltransferase (GOAT) in goldfish (*Carassius auratus*). *PLoS ONE*, 12: e0171874.
- Blanco A. M., Bertucci J. I., Sánchez-Bretaña A., Delgado M. J., Valenciano A. I., Unniappan S. (2017). Ghrelin modulates gene and protein expression of digestive enzymes in the intestine and hepatopancreas of goldfish (*Carassius auratus*) via the GHS-R1a: Possible roles of PLC/PKC and AC/PKA intracellular signaling pathways. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 442: 165-181.
- Blanco A. M., Sánchez-Bretaña A., Delgado M. J., Valenciano A.I. (2016). Brain mapping of ghrelin O-acyltransferase in goldfish (*Carassius auratus*): novel roles for the ghrelinergic system in fish? *Anat. Rec.*, 299: 748-758.
- Blanco A. M., Gómez-Boronat M., Redondo I., Valenciano A. I., Delgado M. J. (2016). Periprandial changes and effects of short- and long-term fasting on ghrelin, GOAT, and ghrelin receptors in goldfish (*Carassius auratus*). *J. Comp. Physiol. B*, 186: 727-738.
- Blanco A. M., Bertucci J. I., Delgado M. J., Valenciano A. I., Unniappan S. (2016). Tissue-specific expression of ghrelinergic and NUCB2/nesfatin-1 systems in goldfish (*Carassius auratus*) is modulated by macronutrient composition of diets. *Comp. Biochem. Physiol. A*, 195: 1-9.