



## Plan de Gestión de Datos

<b>INFORMACIÓN SOBRE EL PROYECTO</b>
<b>1. – Datos del Proyecto</b>
<b>- Título del Proyecto (en castellano)</b>
Acción benéfica del aceite de lino virgen rico en lignanos sobre alteraciones lipídicas asociadas al hígado graso no alcohólico en dos modelos experimentales. Código: 50620190100133LI
<b>- Título del Proyecto (en inglés)</b>
Beneficial action of virgin flaxseed oil rich in lignans on lipid alterations associated with non-alcoholic fatty liver disease in two experimental animal models.
<b>- Descripción del Proyecto (en castellano) Resumen</b>
<p>La enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), es definida como la acumulación de grasa hepática (esteatosis hepática), en ausencia de una causa secundaria de acreción de grasa en dicho órgano. La misma, es la patología crónica hepática más frecuente en países desarrollados, teniendo una prevalencia de más del 30% en Sudamérica y en continua progresión. Existen diversos modelos animales para estudiar los mecanismos fisiopatológicos involucrados en NAFLD, habiéndose reportado, entre otros, modelos genéticos, con dietas ricas en grasas (HF) y/u otros nutrientes, y con dietas deficientes en colina-metionina. Debido a la experiencia de nuestro grupo de I+D con modelos dietarios empleando roedores, hemos elegido dos modelos experimentales de ratas uno alimentadas con dietas HF y otro con dieta de Cafetería (CAF). Esta última se caracteriza por contener alimentos con alta palatabilidad, alto contenido de grasas, carbohidratos simples y sal. Previamente hemos demostrado que, animales alimentados con dietas HF insaturadas desarrollan una exacerbada acreción de triglicéridos (TG) en hígado, asociada a otras alteraciones lipídicas, glucídicas e inflamación, asimismo, los animales alimentados con dietas CAF, presentan estas características pero más acentuadas y con una marcada obesidad. Diferentes compuestos funcionales y combinaciones sinérgicas de nutrientes con diversas propiedades bioactivas sobre los lípidos, pueden representar excelentes alternativas para la prevención y/o reversión de alteraciones presentes en NAFLD. Este puede ser el caso, por sus principios activos, del aceite de lino virgen (ALV) rico en ácido <math>\alpha</math>-linolénico, tocoferoles y fitoesteroles, el cual dependiendo del método de obtención puede enriquecerse en lignanos. Por ello, el objetivo general del presente proyecto es investigar los mecanismos involucrados en el potencial efecto preventivo del ALV rico en lignanos sobre las alteraciones asociadas al hígado graso no alcohólico de dos modelos experimentales animales diferentes caracterizados por acumulación de lípidos hepáticos en ausencia o presencia de obesidad. Las actividades propuestas están referidas a la obtención de un ALV rico en lignanos con estabilidad oxidativa garantizada y características diferenciadas; como asimismo a las determinaciones nutricionales y bioquímico-moleculares relacionadas a la regulación de TG y colesterol en suero y tejidos, producción de mediadores inflamatorios, lipoperoxidación hepática y defensas oxidativas.</p>



**- Descripción del Proyecto (en inglés) Resumen**

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is defined as the accumulation of fat in the liver (hepatic steatosis) without other causes of secondary liver triacylglyceride (TG) accumulation. NAFLD is the most common chronic liver disease in developed countries, with a prevalence of more than 30% in South America in continuous progression. There are several experimental animal models to study the pathophysiological mechanisms involved in NAFLD, including genetic models, animals fed high fat (HF) diets and / or with other nutrients, as well as rodents fed choline-methionine deficient diets. Based on previous studies, we decided to use two different experimental animal models of NAFLD: 1) rats fed HF unsaturated diets, and 2) rats fed Cafeteria (CAF) diet, characterized by containing HF, high sugar and high salt. We have previously showed that animals fed HF diets developed liver steatosis, associated with inflammation and other lipid and glucose metabolic alterations, without obesity. Despite similar fat contents, the CAF-fed rats are hyperphagic and develop obesity, liver steatosis and severe lipid metabolic alterations which are more market than the effects caused by a HF diet treatment.

N-3 fatty acids (FA), and other bioactive compounds have been shown to regulate lipid metabolism and reduce the fat accumulation in liver. Therefore, the consumption of flaxseed oil containing high levels of alpha-linolenic acid, tocopherols, phytosterols and enriched in the lignans content could be a promising tool to prevent or revert NAFLD. Thus, this project aims to investigate the potential preventive effects of flaxseed oil rich in lignans on the development of NAFLD in two experimental animal models associated or not to obesity. The proposed activities will be focused firstly on the improvement of the flaxseed oil quality by increase of the stability and the content of lignans, and secondly to the study of nutritional parameters and cholesterol regulation in liver and serum, activities and expressions of key enzymes involved in the FA *de novo* biosynthesis and beta-oxidation, levels and/or expressions of several key lipid bioregulators, liver histology, TG hepatic secretion rate, uptake and delivery of FA from adipose tissue, long chain-polyunsaturated FA biosynthesis, production of inflammatory mediators, hepatic lipid peroxidation and oxidative defenses.

**- Palabras Claves descriptivas del Proyecto (en castellano)**

Aceite de Lino                      Esteatosis hepática                      Lignanos

**- Palabras Claves descriptivas del Proyecto (en inglés)**

Flaxseed oil                      Liver steatosis                      Lignans

**2 – Datos del Director/ar del Proyecto**

**- Nombre y Apellido: Claudio Adrián Bernal**

**- Unidad Académica: Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas.  
Universidad Nacional del Litoral**

**- Teléfono oficial de contacto: + 54 342 4575211**

**-Teléfono móvil de contacto: +54 342 5127 707**

**-E-mail del Director/a del Proyecto: [cbernal@fbc.unl.edu.ar](mailto:cbernal@fbc.unl.edu.ar)**



## DATOS RESULTANTES DE LA EJECUCIÓN DEL PROYECTO

### -Describe la toma de muestras / datos a realizar

- En la obtención del ALv rico en lignanos:

Las muestras de semillas de lino provistas por la Empresa Coplasan S.A. serán empleadas para extraer el ALv, el cual se enriquecerá con lignanos obtenidos del expeler remanente. Sobre estas muestras obtenidas bajo diferentes condiciones se realizarán estudios de caracterización y estabilidad oxidativa, los cuales serán fundamentales para diferenciar estos aceites de lino de aquellos que puedan estar en el mercado.

La caracterización del ALv obtenido se realizará a través de las cuantificaciones del perfil de ácidos grasos (AG), tocoferoles, fitosteroles y lignanos con equipos de alta performance como GLC, HPLC y electroforesis capilar. Los datos que se obtendrán serán fundamentales para ver las "características diferenciadas" que se pueden obtener bajos los procedimientos de obtención ensayados.

La estabilidad del ALv obtenido se realizará por métodos espectrofotométricos oficiales convencionales bajo diferentes protocolos y condiciones. Los datos obtenidos de los ensayos resultarán de gran importancia para determinar vida media, condiciones de almacenamiento, eficiencia de atmósferas controladas, entre otros.

- En las pruebas biológicas con animales de experimentación caracterizados por situaciones de hígado graso no alcohólico con o sin presencia de obesidad:

Ratas Wistar machos alimentados con dietas ricas en grasas (HF) o de Cafetería (CAF) suplementadas en ALv rico en lignanos serán empleados para la toma de muestras durante y post-tratamientos dietarios.

Durante el tratamiento dietario de los animales se estimará la ingesta y eficiencia energética, la ganancia de peso y absorción aparente de AG y colesterol. Para estas últimas cuantificaciones se emplearán técnicas gravimétricas oficiales (AOAC) y Kits enzimáticos.

Al final del tratamiento, los animales serán sacrificados y muestras de sangre y tejidos serán tomadas para evaluar principalmente el estado de alteración o prevención de alteraciones en el metabolismo lipídico. Las muestras en tejidos y suero serán almacenadas en Ultrafreezer a -80°C, el cual cuenta con generador eléctrico para proteger las muestras ante posibles interrupciones eléctricas.

Por métodos espectrofotométricos se cuantificarán parámetros generales del metabolismo de triglicéridos (TG) y colesterol, y por cromatografía gaseosa se caracterizarán los perfiles de AG. A través de métodos enzimáticos espectrofotométricos o espectrofluorimétricos se cuantificarán actividades de enzimas claves relacionadas al metabolismo de TG y colesterol, como asimismo a defensas antioxidativas. Por PCR en tiempo real, se determinarán las expresiones génicas de enzimas y biomoduladores claves en el metabolismo lipídico y relacionados a procesos inflamatorios y lipoperoxidación hepática.

A través de análisis histológicos se estudiará la posible infiltración grasa, presencia de cristales de colesterol y/o cambios morfológicos en hígado.

En experiencias en paralelo y por metodologías *in vivo*, seguidas de cuantificación espectrofotométricas, se estimarán en los diferentes grupos experimentales, la velocidad de secreción hepática de TG-pre- $\beta$ -lipoproteínas y la secreción biliar de colesterol y sales biliares.

Los datos recolectados serán analizados y almacenados en una computadora y se realizarán copias de respaldo periódicamente.



<p><b>- Datos: ¿Existe alguna razón por la cual los datos declarados no deban ser puestos a disposición de la comunidad/ser de acceso público? (marque X)</b></p>	
	<p><b>NO</b></p>
	<p><b>SI. X - Elija una de las opciones:</b></p> <p>a) Se encuentra en evaluación de protección por medio de patentes</p> <p>b) No se inició el proceso de evaluación de patentabilidad, pero podría ser protegible</p> <p>c) Existe un contrato con un tercero que impide la divulgación</p> <p>d) Otro. Justifique. X Los resultados de optimización de desarrollo de ALv rico en lignanos, sin ser parte específicamente del proyecto, están relacionados a convenios y proyectos complementarios con la empresa Coplasan S.A. Por otro lado, las evaluaciones bioquímico-nutricionales podrían estar a disposición para acceso público.</p>
<p><b>- Periodo de Confidencialidad: Es el período durante el cual los datos no deberían ser publicados, contado a partir del momento de la toma de los mismos. El período máximo para la no publicación es de 5 (CINCO) años posteriores a su obtención. Luego de este periodo, los datos estarán disponibles para la comunidad/serán de acceso público.</b></p> <p><b>Si Ud. considera que este tiempo es insuficiente, y necesita prorrogar el período de confidencialidad, indique sus motivos y la cantidad de años adicionales que considera necesarios. Marque su opción con "X".</b></p>	
	<p><b>1 (UN) año</b></p>
	<p><b>2 (DOS) años X</b></p>
	<p><b>3 (TRES) años</b></p>
	<p><b>4 (CUATRO) año</b></p>
	<p><b>5 (CINCO) años</b></p>
	<p><b>Otro.</b></p>
	<p><b>Motivos: Se solicita confidencialidad debido a que los resultados serán parte de una publicación científica en una revista especializada del área, para lo cual es necesario que los datos no hayan sido publicados con anterioridad</b></p>

Dr. Claudio A. Bernal  
 DNI: 14.337.322