

## Identificación de genes candidatos de adicción a la comida empleando un modelo murino de programación fetal.

Larisa Jajaira Montalvo-Martínez<sup>1,2</sup>, Robbi Elizabeth<sup>1,2</sup> Cardenas-Perez, Luis A. Reyes-Castro<sup>3</sup>, Elena Zambrano<sup>3</sup>, Rocío Ortiz-López<sup>4</sup>, Alberto Camacho<sup>\*1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Bioquímica, UANL, San Nicolás de los Garza, Nuevo León, México.

<sup>2</sup>Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud, UANL, Monterrey, Nuevo León, México.

<sup>3</sup>Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Tlalpan, Ciudad de México.

<sup>4</sup>Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, Monterrey, Nuevo León, México.

Email: \*acm590@hotmail.com

**Palabras clave:** adicción, comida, genes, programación fetal.

### Introducción.

La obesidad se define como la acumulación anormal o excesiva de grasa, superior a los 30kg/m<sup>2</sup> de Índice de masa corporal (IMC), lo cual se considera un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares, entre otras; enfermedades que encabezan las principales causas de mortalidad en la población (INEGI, 2015; OMS, 2017). Esto resulta alarmante, ya que hasta el año 2016, según la Organización mundial de la Salud hasta el año 2016, las mujeres mayores de 20 años eran las mayormente afectadas por dichos padecimientos. Actualmente, se ha evidenciado que el consumo frecuente y excesivo de alimentos hipercalóricos o de alto contenido energético, es uno de los factores más importantes que contribuyen al desarrollo de la obesidad. Esto promueve la existencia de un desequilibrio calórico, en donde el número de calorías consumidas excede la cantidad de calorías gastadas (Ludwig, et al., 2001). Se ha propuesto que dicho desequilibrio calórico se relaciona con un posible comportamiento adictivo hacia la comida hipercalórica (rica en grasa o en azúcar) debido al alto valor recompensante que posee, llegando a evadir el sistema de regulación energética corporal (Volkow, et al., 2012; Kenny, 2011). Datos experimentales que apoyan el modelo de adicción a la comida, han propuesto que, tanto en modelos animales como en humanos, la exposición repetida a comida con alto contenido de grasa y/o azúcar, deteriora la inhibición de la ingesta de comida a nivel neuronal (Avena, et al., 2008), promoviendo incapacidad de los individuos con obesidad para controlar la ingesta de comida hipercalórica, lo que sugiere la existencia de un comportamiento adictivo, similar al observado en el abuso de drogas (Kenny, 2011). Dichas conductas comparten la activación de regiones del circuito de la recompensa principalmente el núcleo accumbens (NAc), además de alteraciones de neuroplasticidad que modifican la funcionalidad de la transmisión sináptica promoviendo el desarrollo del comportamiento adictivo (Volkow, et al., 2012; Kenny, 2011). Actualmente, diversas investigaciones han aportado que la exposición a comida hipercalórica genera alteraciones en la expresión de genes a nivel del núcleo accumbens, los cuales tienen el potencial de ser transmitidas a la descendencia, mediante procesos de programación fetal y estar presentes hasta la tercera generación en un proceso llamado herencia transgeneracional (Bale 2015).

### Metodología.

En el presente estudio, se empleó un modelo murino de adicción a comida hipercalórica para determinar dos variables: 1) si la conducta adictiva de los padres se transmite a los hijos, y 2) la identificación de genes candidatos para el desarrollo de adicción en el NAc de los hijos adictos. Se emplearon 9 grupos de Ratas Wistar (2 mese/250-300gr), incluyendo un grupo de hembras madre (F0) alimentadas por 9 semanas (incluyendo el embarazo y la lactancia) con Dieta de Cafetería/ Hipercalórica (DC), un grupo de hembras (F0) y un grupo de machos (F0) alimentados con dieta control, esto con el fin de promover los eventos de programación nutricional fetal por dieta hipercalórica en la descendencia (F1). Estos fueron sometidos a los protocolos de condicionamiento operante (FR1, FR5, PR) durante 12 días empleando una caja tipo Skinner, y pellets de chocolate como recompensa para evaluar el comportamiento similar al adictivo y el porcentaje de transmisión a la descendencia. La identificación de genes candidatos para adicción en el NAc de los hijos se determinó empleando la tecnología de microarreglos de expresión global affymetrix.

### Resultados y Discusión.

Los resultados demuestran que los Machos F0 (75%), en comparación con las Hembras F0 (56%), muestran un mayor comportamiento semejante a la adicción (compulsivo) que se transmite a sus descendientes (F1). Se destaca que la transmisión de dicho comportamiento similar al adictivo para obtener recompensas hipercalóricas es mayor en los hijos de madres que consumieron una dieta con alto valor calórico (DC) durante el embarazo y la lactancia (86%) en comparación con los hijos de madres control (80%). Mediante análisis bioinformático se identificó que los sujetos con un comportamiento adictivo exhiben alteración en la expresión de 4 genes principales: Syt17, Stx1a con funciones clave en regulación de la exocitosis de neurotransmisores y plasticidad sináptica, IFIT1 inflamación y Peg10 desarrollo placentario-embriionario, con respecto a sujetos sin dicho comportamiento.

### Conclusiones.

Nuestros resultados demuestran que la adquisición de un comportamiento similar al adictivo hacia la comida en los padres puede transmitirse a su descendencia mediante cambios selectivos en la expresión génica selectiva de genes de la vía inflamatoria en la región del NAc.

## Referencias

1. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp> (Consultado el 17 de enero de 2018)
2. Organización Mundial de la Salud (OMS). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/> (Consultado el 17 de enero de 2018)
3. Ludwig, DS. Lancet. 2001, 357(9255), 505-508.
4. Volkow, ND; Wang, GJ; Fowler, JS; Tomasi, D; Baler, R. Curr Top Behav Neurosci. 2012, 11, 1-24.
5. Kenny PJ. Nat Rev Neurosci. 2011, 12(11), 638-651.
6. Bale, Tracy L. Nature Reviews. Neuroscience. 2015, 16 (6),332-44.