

## La ingesta de lípidos durante el embarazo y lactancia de madres programa el metabolismo y la dinámica mitocondrial en el cerebro de la descendencia de ratas

Robbi Elizabeth Cárdenas-Pérez<sup>a,b\*</sup>, Maria Fuller<sup>c</sup>, Juan Carlos Corona-Castillo<sup>d</sup>, Rocío Ortiz-López<sup>e</sup>, Aracely García-García<sup>f</sup>, Humberto Rodríguez-Rocha<sup>f</sup>, Ana Laura de la Garza<sup>g</sup>, Elena Zambrano<sup>h</sup>, Lizeth Fuentes-Mera<sup>a</sup>, Alberto Camacho<sup>a,b\*</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Bioquímica y Medicina Molecular, Facultad de Medicina, UANL, Monterrey, México. <sup>b</sup> Unidad de Neurometabolismo, CIDICS, UANL, Monterrey, México. <sup>c</sup> Centre for Molecular Pathology, University of Adelaide, Adelaide, Australia. <sup>d</sup> Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México, México. <sup>e</sup> Escuela de medicina, ITESM, Monterrey, México. <sup>f</sup> Departamento de Histología, Facultad de Medicina, UANL, Monterrey, México. <sup>g</sup> Centro de Investigación en Nutrición y Salud Pública, UANL, Monterrey, México. <sup>h</sup> Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México.

**Palabras clave:** Programación materna, lipotoxicidad, metabolismo, dinámicas mitocondriales.

### Introducción

La sobrealimentación en las madres incrementa el riesgo de disfunción metabólica que desencadena el desarrollo de obesidad y diabetes mellitus tipo 2 en la descendencia (1). En modelos animales, la obesidad inducida por dieta produce cambios en la dinámica del retículo endoplásmico (RE) y mitocondria, ya que aumenta el estrés de RE y altera la dinámica de fusión y fisión mitocondrial (2,3). Estos eventos moleculares son favorecidos por la lipotoxicidad (4). Por otro lado, el hipotálamo es una región del SNC involucrada en el metabolismo. Durante la obesidad, en el hipotálamo han reportado alteraciones en el RE y mitocondria (4). Sin embargo, se desconoce el efecto de la ingesta de dietas hipercalóricas sobre la programación materna en el hipotálamo relacionada con la interacción entre RE y mitocondria. Así definimos la siguiente hipótesis: La sobrealimentación materna con dieta alta en grasa (HFD), Cafetería (CAF) o Alta en azúcar (HSD), programa selectivamente la dinámica del RE-mitocondria en el hipotálamo de la descendencia llevando a disfunción metabólica y siendo exacerbada por un segundo consumo de la descendencia.

### Parte experimental

Ratas hembras de la cepa Wistar se alimentaron con dieta Control, HFD, CAF o HSD por 9 semanas para obtener la descendencia masculina. Al destete a la edad de 21 días recibieron dieta control o la dieta que consumió su madre. Se determinaron diferentes parámetros metabólicos durante la edad de 21 a 60 días, como peso semanal, consumo de alimento, tolerancia a la glucosa, tolerancia a la insulina. Después a los 60 días de edad, el hipotálamo fue diseccionado y se recolectó suero para determinar marcadores de RE-mitocondria por PCR tiempo real (qPCR), Western Blot (WB) y microscopía electrónica de transmisión (TEM) y medir en suero las concentraciones de insulina y leptina y realizar un perfil lipídico. La función mitocondrial fue analizada por microscopía confocal en un modelo *in vitro* usando una línea celular de hipotálamo mHypoA-CLU192.

### Resultados y discusión

La programación materna con HFD y CAF desreguló la sensibilidad a la glucosa, leptina e insulina y una acumulación de grasa, como se ha reportado en otros modelos de programación materna (5, 6). Se encontraron cambios en las concentraciones de diacilglicéridos, triglicéridos y esfingolípidos por medio de lipidómica en los grupos HFD y CAF principalmente, esto quizás debido a alteraciones en la expresión o función de enzimas relacionadas al metabolismo de lípidos (7). HFD y CAF programaron cambios en la expresión de marcadores mitocondriales. La exposición a CAF promueve cambios morfológicos en RE-mitocondria evidenciado por TEM, como se ha demostrado en dieta alta en grasa en hígado (2). El ácido palmítico incrementó la sobrecarga de Ca<sup>2+</sup> hacia la matriz mitocondrial conduciendo a su disfunción en el modelo *in vitro*. Estos datos demuestran que la interacción entre RE y mitocondria es un mecanismo importante para la regulación de las dinámicas mitocondriales en el hipotálamo.

### Conclusiones

La programación materna induce cambios en la dinámica mitocondrial del hipotálamo, disfunción metabólica y cambios en las concentraciones de lípidos en suero de la descendencia masculina, exacerbándose por un segundo consumo, esto potencialmente debido a la sobrecarga de Ca<sup>2+</sup> a la mitocondria.

### Referencias

1. Murrin, C.M., et al.. BMC Public Health, 2012. **12**(1): p. 81.
2. Arruda, A.P., et al.. Nature medicine, 2014. **20**(12): p. 1427
3. Saben, J.L., et al.. Cell reports, 2016. **16**(1): p. 1-8.
4. Diaz, B., et al.. Brain research, 2015. **1627**: p. 80-89.
5. Ainge, H., et al.. International journal of obesity, 2011. **35**(3): p. 325.
6. Frihauf, J.B., et al. Integrative and Comparative Physiology, 2016. **311**(6): p. R1045-R1059.
7. Barbarroja, N., et al.. Diabetes, 2014: p. DB\_140359.