

## La activación del receptor metabotrópico de glutamato 2,3 por el agonista LY-379268 en el Núcleo Accumbens de ratas Wistar decrece la conducta de adicción a la comida

Sergio Martínez-Zavala<sup>a,b,c,d</sup>, Pablo Herrera-Sandate<sup>a,c,d</sup>, Roger Maldonado-Ruiz<sup>a,c</sup> y Alberto Camacho-Morales<sup>a,c\*</sup>

<sup>a</sup> Departamento de bioquímica, Facultad de medicina, UANL, Dr. Eduardo Aguirre Pequeño SN, Monterrey Nuevo León, México.

<sup>b</sup> Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, Pedro de Alba, Ciudad Universitaria, San Nicolás de los Garza, México

<sup>c</sup> Unidad de neurometabolismo, Centro de investigación y desarrollo en ciencias de la salud, UANL, Mitras Centro, 64460, Monterrey Nuevo León, México.

<sup>d</sup> Ambos autores contribuyeron equitativamente a esta investigación.

\*[acm590@hotmail.com](mailto:acm590@hotmail.com); [alberto.camachomr@uanl.edu.mx](mailto:alberto.camachomr@uanl.edu.mx)

**Palabras clave:** Obesidad, Adicción, Núcleo Accumbens, mGluR 2/3, LY-379268

### Introducción

La obesidad relaciona parcialmente con la disponibilidad e ingesta de alimentos altamente apetecibles que aumentan la incidencia de la alimentación hedónica<sup>1</sup>. El consumo de alimentos apetecibles activa el circuito de la recompensa, que es muy similar al presente durante la adicción a las drogas<sup>2</sup>. El circuito está integrado por diversas áreas neuroanatómicas que incluyen el Área Tegmental Ventral (ATV), el Núcleo Accumbens (NAc) y la Corteza Prefrontal (CPF). Se conoce que el neurotransmisor glutamato modula la comunicación integral de estas áreas cerebrales, a través de la activación de dos tipos de receptores, Los N-metil -aspartato (NMDA) y los Ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA). De interés, la liberación de glutamato se regula de manera selecta a través de la acción de los receptores metabotrópicos inhibidores presinápticos de glutamato (mGluR) 2/3, los cuales son autorreceptores clave en terminales glutamatérgicas y se encargan de mantener la homeostasis del glutamato en la sinápsis<sup>3</sup>. Si bien se conoce parcialmente el papel de la activación del mGluR 2/3 en el desarrollo de adicción a las drogas, se desconoce si su modulación farmacológica puede ser relevante para prevenir o revertir la adicción a la comida.

En este proyecto se determinó si la estimulación del NAc por el agonista (LY-379268) del mGluR 2/3 modula la conducta de adicción a la comida en ratas.

### Metodología

Se sometieron 10 ratas macho de la cepa Wistar a cirugía estereotáxica para implantación de cánulas bilaterales en NAc de acuerdo con las coordenadas del cerebro de la rata según Paxinos y Watson<sup>4</sup>. Las ratas se entrenaron en un protocolo de condicionamiento operante (FR1, FR5 y PR) durante 12 días utilizando la caja de Skinner. En la fase del protocolo PR, un grupo de ratas se administró intracerebralmente con el agonista LY 379268<sup>3</sup> y un segundo grupo con vehículo (LCR). Se cuantificó el número de aciertos de acuerdo con la etapa del protocolo de condicionamiento. Para su análisis mediante t de student o ANOVA de una vía de múltiples comparaciones.

El número de aciertos se analizó de acuerdo con la etapa del protocolo de condicionamiento, y se dividió PR en antes y después de la administración del agonista (FR1, FR5, PR11 y agonista/vehículo) para su análisis mediante t de student.

### Resultados y discusión

Los resultados indican que la infusión del agonista del mGluR 2/3 LY-379268 en el NAc, mediante vía bilateral, en el último día de entrenamiento del protocolo PR (PR11), decrece el número de aciertos promedio comparado con la infusión del vehículo (Fig. 1). El receptor 2,3 metabotrópico de glutamato es un autorreceptor, que por definición regula la cantidad del neurotransmisor al inhibir su propia liberación sináptica. De esta forma la activación de este receptor podría inhibir las áreas neuroanatómicas relacionadas con el circuito de la recompensa<sup>5</sup>. Evidencia acumulada sobre este receptor, apunta que podría proporcionar un efecto terapéutico<sup>3</sup>.

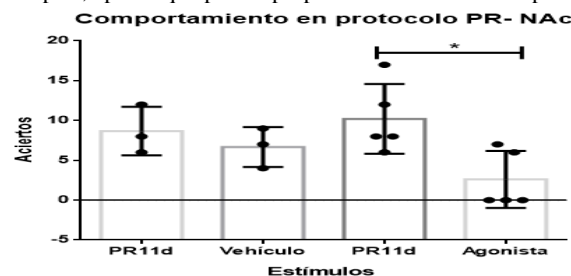


Figura 1. Promedio de aciertos del día 11 (PR) del protocolo de condicionamiento vs Último día (PR) ratas administradas con vehículo y agonista, respectivamente. \* $p < 0.05$

### Conclusiones

La administración del agonista LY-379268 del mGluR 2/3 en el NAc reduce eficientemente el comportamiento adictivo hacia la obtención de comida calórica.

### Referencias

1. Sarah, J. L.; Margaret, J. M. B.; Elsevier. 2016, 131, 31-42.
2. Berridge, K.C.; Kringelbach, M.L. Neuron. 2015, 3, 646-664.
3. Cross, A.; Anthenelli, R.; Li, X. Biopsych. 2017, 83, 947-954.
4. Paxinos, G.; Watson, C. The rat brain in stereotaxic coordinates: hard cover edition. Academic Press: San Diego, 2006; 465 pp.
5. Niswender, C.M.; Conn, P.J. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2010, 50, 295-3.