



Shuyuan Chen
Baylor Scott & White Research Institute, Dallas, TX, USA
Shuyuan.Chen@BSWHHealth.org



Paul A. Grayburn
Department of Internal Medicine, Division of Cardiology,
Baylor Scott & White Heart and Vascular Institute,
Baylor University Medical Center, Dallas, Texas, US



Raul A. Bastarrachea
Department of Genetics, Texas Biomedical Research
Institute, San Antonio, TX, USA
raul@tbiomed.org



Ernesto Rodríguez Ayala
Investigador Facultad de Ciencias de la Salud
ernesto.rodriguez@anahuac.mx

INTRODUCCIÓN

La terapia génica es una de las tecnologías más prometedoras del siglo XXI. La tecnología de destrucción de microburbujas dirigida por ultrasonidos (UTMD) es un novedoso enfoque no viral no invasivo específico de tejidos para la terapia génica.

Aquí presentamos nuestro progreso en la inducción de un fenotipo de tejido adiposo marrón ectópico (BAT) en el músculo esquelético (SKM), como una posible terapia génica para la obesidad y sus comorbilidades. Utilizamos la destrucción de microburbujas dirigida por ultrasonido (UTMD), un nuevo enfoque no viral dirigido a la terapia génica, para administrar genes en la ruta de diferenciación de BAT en SKM de roedores para diseñar un fenotipo de BAT termogénico con sobreexpresión ectópica de mUCP-1.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio. Protocolo-1: Un total de 24 ratas recibidas: UTMD con plásmido pXL-BSII-CI-DsRed/hyPB 140 (n = 6); (2) UTMD con plásmido pCMV-PRDM16 (n = 6); (3) UTMD con 141 plásmido pXL-BSII-CI-PRDM16/hyPB, y (4) UTMD con pCMV-PRDM16/PGC-1α/BMP7 142 plásmidos (n = 6).

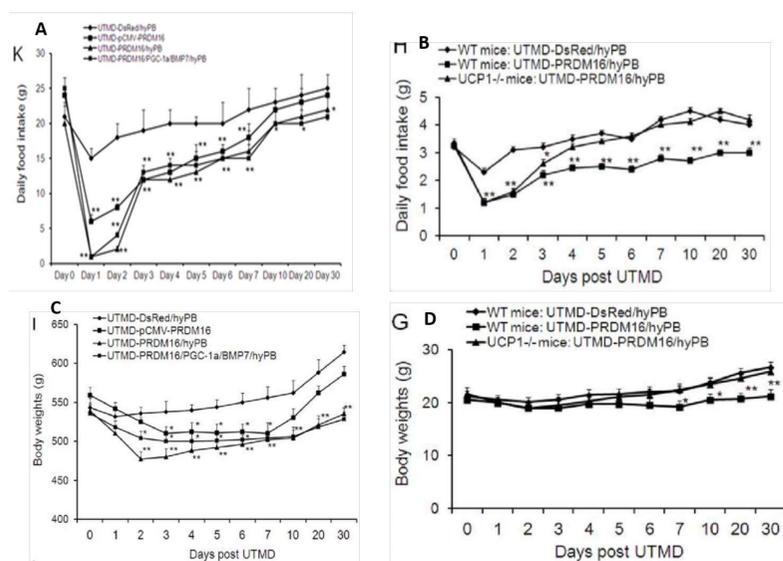


Figura 1.

RESULTADOS

Cambios en la ingesta de alimentos. Alimentamos ratas con 20 g y ratones con 3.5 g roedores diariamente con un roedor alto dieta grasa durante un mes antes de realizar la administración del gen UTMD y luego continuar con la alimentación con una dieta alta en grasas, un mes después de los procedimientos de UTMD. Las ratas estaban comiendo ~ 94 Kcal/día y los ratones ~16.5 Kcal/día durante un mes de una dieta alta en grasas para roedores (4.73 Kcal / g) antes de la terapia génica.

Pérdida de peso y grasa. En el modelo de rata, sus pesos corporales no fueron diferentes al inicio del estudio (~ 550 g, día 0). Hubo una variación interesante en su peso el día 30 después de UTMD entrega de genes, alcanzando 614 ± 9, 586 ± 10, 535 ± 8 y 528 ± 10 gramos en el grupo UTMD-DsRed/hyPB, Grupo UTMD-pCMV-PRDM16 (p <0,001 frente al grupo de control DsRed, n = 6), UTMD-PRDM16/hyPB grupo (p <0,001 frente al grupo control DsRed, n = 6), y grupo UTMD-PRDM16/PGC-1a/BMP7/hyPB (p <0,001 frente a Grupo de control DsRed, n = 6), respectivamente.

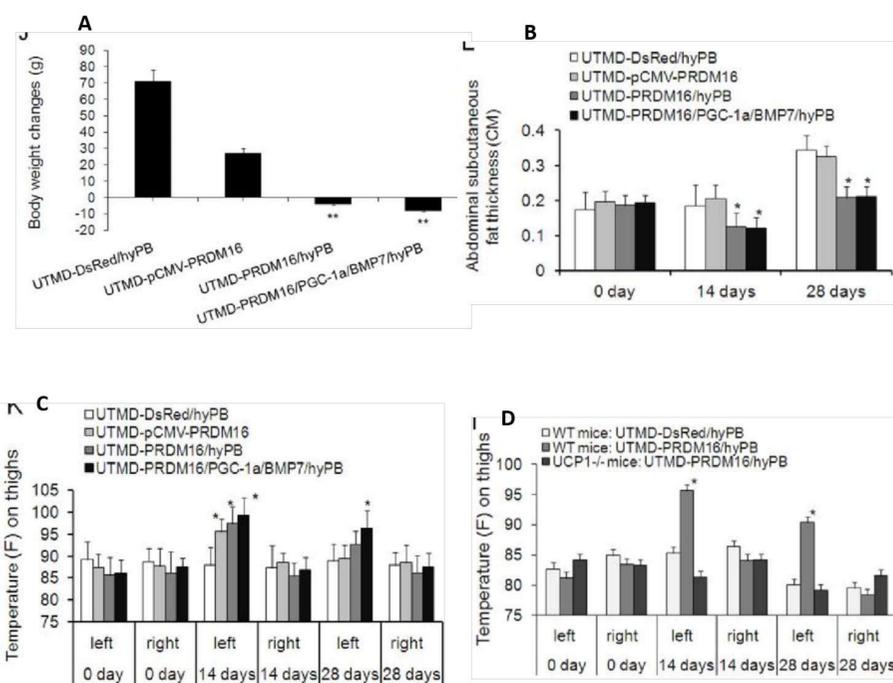


Figura 2.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio reafirma la viabilidad de la administración de la terapia con base en el gen UTMD en SKM, documentando la sobreexpresión de mUCP-1 ectópico por IHC, RT-PCR y transferencia Western después de la administración del programa genético BAT termogénico. Estos hallazgos sugieren que el aumento de la termogénesis y la pérdida de peso fueron provocados por una sola administración de transgenes basados en TMD, obteniéndose la sobreexpresión de mUCP-1 localizada en SKM. Nuestros resultados ratifican a SKM como un importante regulador endocrino del metabolismo de todo el cuerpo.

REFERENCIAS

1. Betz MJ, Enerback S. Targeting thermogenesis in brown fat and muscle to treat obesity and metabolic disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;14(2):77-87.
2. Halpern B, et al. Brown adipose tissue: what have we learned since its recent identification in human adults. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(9):889-99.
3. Chen ZY, et al. New development and application of ultrasound targeted microbubble destruction in gene therapy and drug delivery. *Curr Gene Ther.* 2013;13(4):250-74.
4. Bastarrachea RA, Chen J, Kent JW, Jr., Nava-Gonzalez EJ, Rodriguez-Ayala E, Daadi MM, et al. Engineering brown fat into skeletal muscle using ultrasound-targeted microbubble destruction gene delivery in obese Zucker rats: Proof of concept design. *IUBMB life.* 2017;69(9):745-55
5. Jang C, et al. Infrared thermography in the detection of brown adipose tissue in humans. *Physiological reports.* 2014;2(11).
6. Seale P. Transcriptional Regulatory Circuits Controlling Brown Fat Development and Activation. *Diabetes.* 2015;64(7):2369-75.
7. Park A, Kim WK, Bae KH. Distinction of white, beige and brown adipocytes derived from mesenchymal stem cells. *World J Stem Cells.* 2014;6(1):33-42.