

## LA INGENIERÍA PARA CONVERTIR EL MÚSCULO ESQUELÉTICO EN GRASA PARDA UTILIZANDO TERAPIA GÉNICA ÓRGANO-ESPECÍFICA CON UTMD EN RATAS ZUCKER OBESAS: PRUEBA DE DISEÑO DEL CONCEPTO



Raul A. Bastarrachea  
 Department of Genetics, Texas  
 Biomedical Research Institute  
 raul@txbiomed.org



Jack W. Kent Jr.  
 Department of Genetics, Texas  
 Biomedical Research Institute  
 jkent@txbiomed.org



Edna J. Nava-González  
 University of Nuevo Leon School of  
 Nutrition and Public Health,  
 Monterrey, México  
 ednajnava@hotmail.com



Ernesto Rodríguez-Ayala  
 CICSA, Facultad de Ciencias de  
 la Salud  
 ernesto.rodriguez@anahuac.mx



Anthony G. Comuzzie  
 Baylor Research Institute,  
 Dallas, TX  
 tony@txbiomed.org

## Introducción

El ultrasonido dirigido para la destrucción de microburbujas (UTMD) es un medio novedoso de entrega génica de tejido específico. Esta es una propuesta de infusión sistemática de transgenes preacoplados a microburbujas lipídicas llenas de gas que estallan dentro de la microvasculatura de tejidos blanco, a través de una señal de ultrasonido que da como resultado la liberación de ADN y la transfección a células vecinas dentro del tejido. Trabajos anteriores han demostrado que adenovirus que contiene cDNA de UCP-1, inyectado en las almohadillas de grasa epididimal en ratones, induce la depleción de grasa localizada, mejora la tolerancia a la glucosa y disminuye la ingesta de alimentos en ratones diabéticos obesos. Se planteó la hipótesis de que la terapia génica con BMP7 / PRDM16 / PGC-1a en el músculo esquelético (SKM) de las ratas Zucker obesas (ZDF fa / fa), utilizando la tecnología UTMD, producirá un fenotipo de tejido adiposo marrón (BAT) con sobreexpresión de UCP-1.

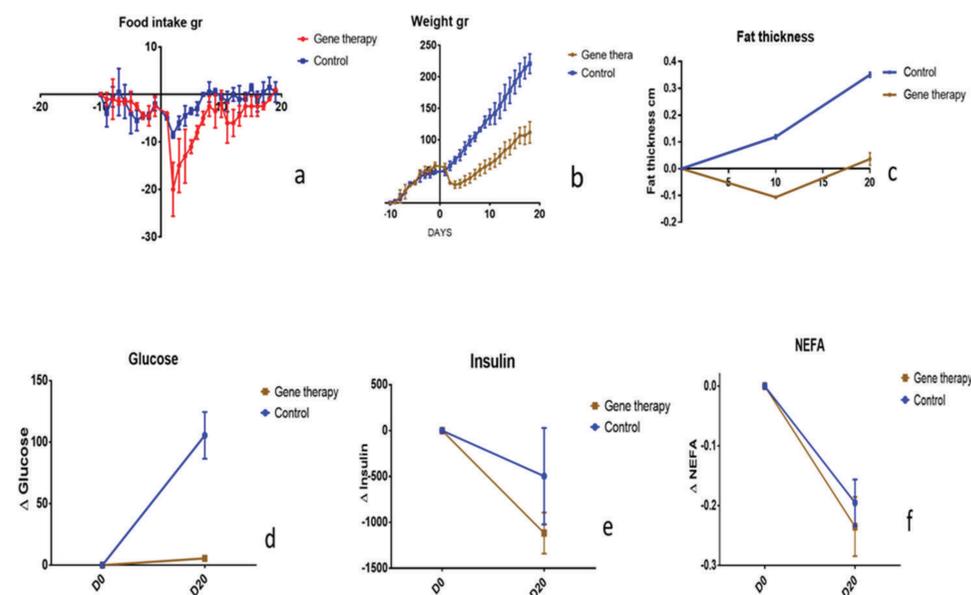


Figura 1. Cambios de composición corporal y bioquímicos de las ratas Zucker tratadas, contra el control.

## Material y Método

Este estudio fue diseñado como un proyecto de prueba de concepto (PdeC). A las ratas Zucker obesas se administraron construcciones de ADNc de plásmido que codifican un cóctel de genes con BMP7 / PRDM16 / PGC-1, incorporándolas dentro de microburbujas, las cuales se administran por vía intravenosa en su muslo izquierdo. Los controles recibieron UTMD con plásmidos que conducían un gen informador DsRed. Un transductor de ultrasonido se dirigió al muslo para interrumpir las microburbujas dentro de la microcirculación. Se tomaron muestras de sangre al inicio y después del tratamiento para medir los niveles de glucosa, insulina y FFA. El músculo esquelético fue obtenido para inmunohistoquímica.

## Referencias

- Zolotukhin, S. Gene therapy for obesity. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2005;5:347-357.
- Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Causespecific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA*. 2007;298, 2028-2037.
- Hammond RA, Levine R. The economic impact of obesity in the United States. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2010;3:285-295.
- Farmer SR. Brown fat and skeletal muscle: unlikely cousins? *Cell.* 2008;134:726-727.
- Ginter E, Simko V. Brown fat tissue—a potential target to combat obesity. *Bratisl. Lek. Listy.* 2012;113:52-56.

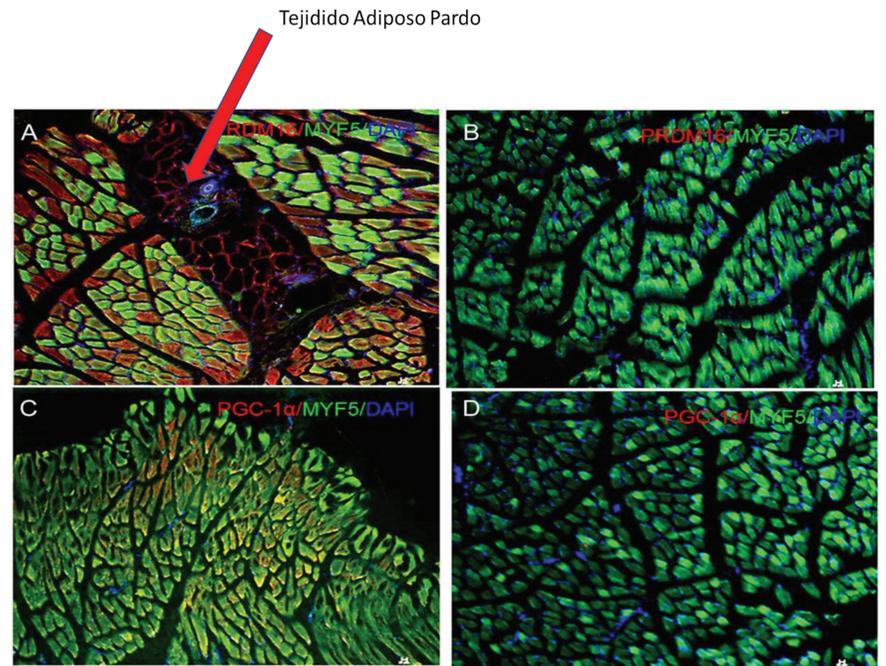
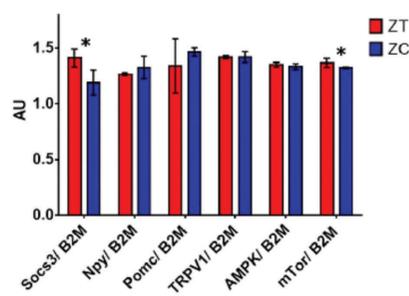


Figura 2. Inmunohistoquímica de músculo y tejido adiposo pardo.

## Resultados

Los resultados de inmunohistoquímica mostraron un patrón fiable y eficaz de la UTMD para la entrega de genes, incrementando la sobreexpresión del gen UCP-1 en músculo esquelético de la pierna. Esto indica claramente que nuestra construcción de ADN plasmídico, que codifica la combinación de genes de PRDM16, PGC-1a y BMP7, reprogramó el tejido del músculo esquelético adulto en células adiposas pardas in vivo.



Expresión Génica de factores de transcripción intracerebrales asociados al apetito

Figura 3.

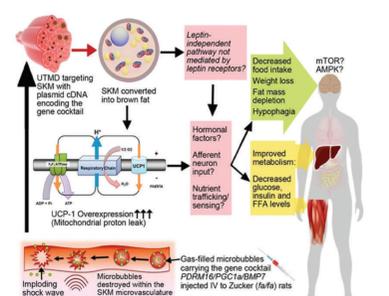


Figura 4. Prueba del concepto al diseño.

## Conclusiones

El estudio piloto estableció una prueba de concepto que demuestra que la administración del cóctel de genes a músculo esquelético adulto en este modelo de rata obesa, utilizando la terapia génica UTMD, diseñó un fenotipo BAT con sobre-expresión de UCP-1.