CONICET
INSTITUTO DE BIOLOGIA MOLECULAR Y CELULAR DE ROSARIO

XX Jornadas de Ciencias, Tecnologías e Innovación UNR

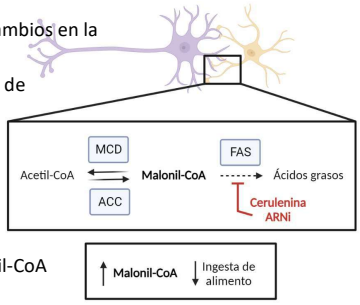
Control neuronal de la alimentación mediado por malonil-CoA, utilizando *Caenorhabditis elegans* como sistema modelo

SCATTOLINI, Albertina[1].; TABORDA, Josefina[1].; ELIZONDO, Sofía[1]; VRANYCH, Cecilia[2].; MANSILLA, María Cecilia[1, 2]

[1]Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas (UNR)
[2]Instituto de Biología Molecular y Celular de Rosario (CONICET-UNR) mansilla@ibr-conicet.gov.ar

INTRODUCCIÓN

- ✓ La obesidad es un problema cada vez más serio a nivel mundial. En los mamíferos, los cambios en la concentración hipotalámica de **malonil-CoA** contribuirían a la regulación del apetito.
- ✓ El malonil-CoA es un precursor en la biosíntesis de ácidos grasos; por tanto, la inhibición de la ácido graso sintasa (FAS) aumenta su concentración, mientras que la inhibición de la acetil-CoA carboxilasa (ACC) la disminuye.
- ✓ En un trabajo anterior, modificamos la concentración de malonil-CoA en gusanos utilizando la micotoxina cerulenina o el silenciamiento génico mediante ARN de interferencia ARNi) y medimos la **tasa de bombeo faríngeo** como indicador de la activación de la **señal de saciedad**. Observamos una disminución en la tasa de bombeo faríngeo, proporcional al aumento de la concentración de malonil-CoA en el organismo.



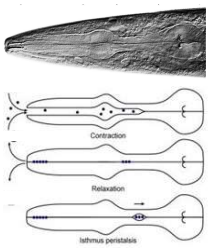


En este trabajo evaluamos el efecto del aumento de los niveles de malonil-CoA **exclusivamente en neuronas** e identificamos un **subtipo neuronal** que actuaría como un mediador clave de la **respuesta al malonil-CoA**

METODOLOGÍA

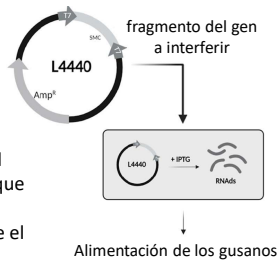
Medición de bombeo faríngeo

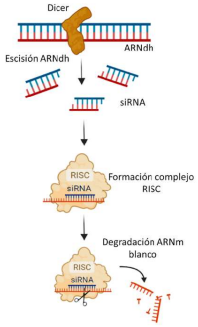
Se cuantificaron las tasas de bombeo faríngeo (bombeos o *pumping* por minuto, ppm) en gusanos adultos (24h post L4) utilizando un estereomicroscopio Leica MZ16 F con un aumento de 50X



Silenciamiento de genes por interferencia con ARN (ARNi)

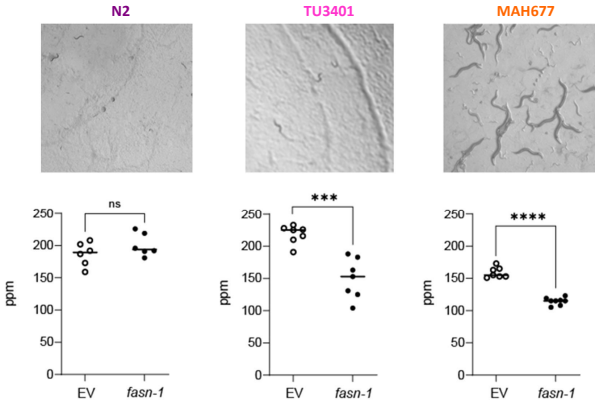
El tratamiento de ARNi contra *fasn-1* en los gusanos N2 y TU3401 se inició en el estadio L3, mientras que los gusanos MAH677 fueron tratados desde el estadio L1.





RESULTADOS

• Efecto de la interferencia neuronal de *fasn-1* sobre el bombeo faríngeo

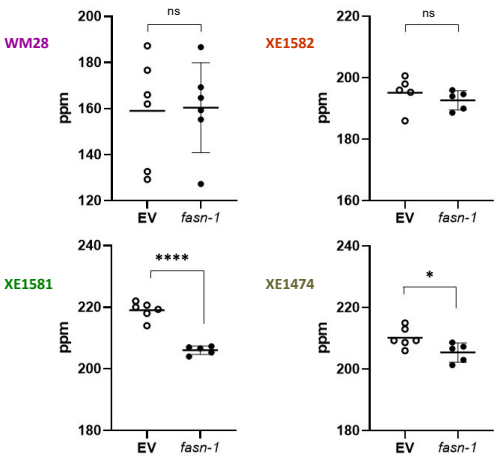


N2: cepa salvaje, permite interferencia por ARNi en todo el cuerpo del gusano, salvo en las células neuronales.

TU3401: permite interferencia en todas las células del cuerpo, incluyendo las neuronas.

MAH677: permite interferencia exclusivamente en las células neuronales, y no en el resto del organismo

• Efecto de ARNi sobre cepas con susceptibilidad neuronal específica



WM28: cepa deficiente en el transportador de ARN RDE-1, insensible al tratamiento con ARNi.

Cepas en las que se rescató la expresión de RDE-1 en neuronas específicas: colinérgicas, **XE1581**; glutamatérgicas, **XE1582**; dopaminérgicas, **XE1474**.

CONCLUSIONES

- Los ensayos de ARNi para bloquear la expresión de FAS I mostraron una disminución en la tasa de bombeo faríngeo en la cepa MAH677, la cual restringe el **ARNi** a las **neuronas**, mientras que este efecto no se observó en la cepa N2.
- La interferencia dirigida contra tipos específicos de neuronas resultó en una significativa disminución del bombeo faríngeo en **neuronas colinérgicas**, y una afectación menor del apetito con ARNi en neuronas dopaminérgicas.
- Este nematodo constituye un modelo valioso para contribuir a la comprensión de los mecanismos que controlan el apetito y el peso corporal en los mamíferos.

Agencia I+D+i
PICT-2021-I-A-00630