

Título: IDENTIFICACIÓN DE POTENCIALES BLANCOS TERAPÉUTICOS PARA LA OBESIDAD HUMANA MEDIANTE EL ANÁLISIS DEL TRANSCRIPTOMA DE ESTÓMAGO E ÍLEON DE RATA

DESCRIPCIÓN

Convocatoria No. 657-2014

Entidad: UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA - SEDE BOGOTÁ

Grupo de Investigación: COL0064208 - Endocrinología y Nutrición Básica

Investigador Principal: Jorge Eduardo Caminos

Resumen Ejecutivo: A nivel mundial, la incidencia de la obesidad alcanzó niveles tan elevados, que ha llegado a ser considerada como una de las pandemias del siglo XXI, siendo la primera enfermedad crónica no contagiosa prevenible del mundo. Según la base de datos más recientes de Índices de Masa Corporal (IMC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en Colombia se presenta una prevalencia de sobrepeso en la población adulta cercana al 46% y de obesidad del 13.7%. Por otro lado, los datos suministrados por la Encuesta Nacional de Situación Nutricional (ENSIN) para Colombia en el año 2010, se observó en la población adulta una prevalencia de sobrepeso del 34.6% y en el mismo grupo etario, el 16.5% de la población presenta obesidad. Debido a la grave situación que se presenta respecto a la problemática de la obesidad y de las enfermedades crónicas no transmisibles asociadas a la misma, se reglamentó recientemente la Ley 1355 de 2009 de obesidad (Congreso de la República de Colombia, 2009). En el momento se considera a la obesidad como una prioridad de salud pública en el territorio nacional.

La obesidad está estrechamente relacionada con riesgo elevado de desarrollar síndrome metabólico (resistencia a la insulina, la diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias y enfermedad cardiovascular) y de enfermedades tales como hígado graso no alcohólico, cáncer, apnea obstructiva del sueño, artrosis, alteraciones endocrinas, ansiedad, depresión, entre otras patologías crónicas. Los avances en el conocimiento de las bases moleculares de la obesidad se han dado en gran medida por el estudio de la interacción y regulación bidireccional entre los neuropéptidos producidos en los diferentes núcleos hipotalámicos y los mediadores periféricos y hormonales asociados con el tejido adiposo y el tracto gastrointestinal. Muchos de estos mediadores participan en el control del apetito y el balance energético tanto a corto como a largo plazo. Por otro lado, las intervenciones terapéuticas para la obesidad, tanto farmacológicas como quirúrgicas, siguen siendo controversiales debido a la baja efectividad, los costos elevados, la frecuencia de efectos adversos serios y el impacto psicológico.

Los grandes avances en las metodologías de secuenciación genómica masiva, tales como el RNA-Seq, y el desarrollo de programas de bioinformática, han permitido el análisis de gran cantidad de información, mediante minería de datos, permitiendo de esta manera avanzar en diseño y desarrollo de diferentes investigaciones enfocadas al análisis de la regulación del transcriptoma de los tejidos, bajo diferentes condiciones fisiológicas y patológicas, para identificar, estructurar y explicar el funcionamiento de redes fisiológicas y patológicas complejas. De esta manera los estudios de la

regulación de la expresión génica mediante metodologías en secuenciación masiva, permitirían la identificación y selección de genes candidatos para el diseño racional de análogos o antagonistas de factores involucrados en el control de la ingesta y por lo tanto, la aproximación a la identificación de blancos terapéuticos para la obesidad. También, el conocimiento del perfil molecular y sérico de los productos codificados por los genes identificados mediante estas metodologías, podría ser empleado para la implementación de biomarcadores, el control del tratamiento y la predicción del desenlace de las diferentes enfermedades crónicas, tales como la obesidad y sus comorbilidades asociadas.

Con la presente propuesta se busca la identificación de potenciales blancos terapéuticos para la obesidad en el humano, partiendo del estudio en el modelo animal. A través del estudio de la expresión diferencial del transcriptoma en mucosa de íleon y estómago en el modelo animal de rata Zucker normal y obesa, mediante secuenciación de alto rendimiento, RNA-Seq y mediante minería de datos, se identificarán y seleccionarán mRNAs así como microRNAs de interés metabólico a los cuales se les confirmará sus perfiles de expresión mediante aproximaciones moleculares e inmunológicas. Los productos codificados por los genes seleccionados en el modelo animal de rata, se medirán a nivel sérico en humano sano y obeso y se investigará la correlación de sus perfiles circulantes con variables clínicas y paraclínicas de interés.