

LA MEMORIA METABÓLICA DETERMINA LA EXPRESIÓN GÉNICA EN HÍGADO Y TEJIDO ADIPOSO EN OVEJAS SUBNUTRIDAS

A. Fernández-Foren^{1*}, A. Meikle¹, V. de Brun¹, A. Graña-Baumgartner², J.A. Abecia³, C. Sosa³

RESUMEN

Se estudió el efecto de la subnutrición (0.5 mantenimiento) sobre la expresión génica del hígado y del tejido adiposo, y la concentración hepática de IGF-I e insulina, en ovejas al día 5 de preñez con condición corporal alta (BCS>2.75, A) y baja (BCS<2.25, B). Se conformaron 4 grupos: A-BCS control (AC, n=6), A-BCS subnutridas (AS, n=7), B-BCS control (BC, n=9) y B-BCS subnutridas (BS, n=7). La mayor expresión de *IGF-I* mRNA en hígado de ovejas de A-BCS (P<0.05) es consistente con las concentraciones más altas de IGF-I e insulina en este grupo (P=0.10 y P<0.05, respectivamente), lo que sugiere un mejor estado anabólico. A su vez, las ovejas subnutridas presentaron menor expresión hepática de *IGFBP3* (P=0.05), sugiriendo un cambio en la disponibilidad de los IGFs en plasma y sus acciones en los tejidos. En adiposo, la mayor expresión del gen de leptina en ovejas de A-BCS (P<0.05) es consistente con las mayores concentraciones circulantes de esta hormona. Sin embargo, las ovejas subnutridas de baja condición corporal fueron las que presentaron la mayor expresión del gen *LEPRb* (P<0.05), lo que sugiere una regulación especial de esta hormona que modula el apetito y la tasa metabólica. Este estudio demuestra que la condición corporal al momento de una restricción energética provoca respuestas diferentes en tejidos metabólicos claves como el hígado y tejido adiposo.

SUMMARY

The effects of undernutrition (0.5 maintenance requirement) on gene expression in liver and adipose tissue, and the hepatic concentration of IGF-I and insulin, in pregnant ewes with different initial body condition score (iBCS) was investigated. The four groups established were high-iBCS control (AC, n=6), high-iBCS undernourished (AS, n=7), low-iBCS control (BC, n=9) and low-iBCS undernourished (BS, n=7). The greater liver *IGF-I* mRNA expression

(P<0.05) in high-iBCS ewes is consistent with the higher liver IGF-I and insulin concentrations (P=0.10 and P<0.05, respectively) in these ewes. Furthermore, undernourished ewes presented lower hepatic *IGFBP3* gene expression (P=0.05), suggesting a change in the availability of IGFs in plasma and its action in target tissues. As expected, *leptin* gene expression in adipose tissue was greater in high-iBCS than in low-iBCS ewes (P<0.05). Nevertheless, the most interesting finding was the organ-specific pattern of *LEPRb* gene expression: in contrast to the liver, the greatest adipose tissue *LEPRb* gene expression (P<0.05) was observed in the low-iBCS undernourished ewes. In summary, the present study demonstrates that the initial body condition score evokes different, even contrasting, responses in key metabolic organs (i.e., liver and adipose tissue) of control and undernourished ewes.

INTRODUCCIÓN

Las respuestas metabólicas a cambios en el estado metabólico dependen del nivel reciente de ingesta o de las reservas corporales (memoria metabólica, [1]). Recientemente demostramos que la subnutrición afecta la respuesta endócrina, la funcionalidad uterina y el número y calidad de los embriones acorde a la condición corporal (BCS, [2]). En el presente trabajo estudiamos el efecto de la subnutrición sobre la expresión génica del hígado y del tejido adiposo, y la concentración hepática de IGF-I e insulina en ovejas preñadas con diferentes reservas corporales.

MATERIALES Y MÉTODOS

Ovejas Rasa Aragonesa (n=36) fueron divididas en 2 grupos acorde a la condición corporal (BCS, 0 a 5; [3]): BCS>2.75 (n=19; Alta, A) y BCS<2.25 (n=17; Baja, B) y luego fueron asignadas al azar a 2 tratamientos nutricionales: 1.5 (control, C) o 0.5 (subnutridas, B) de los requerimientos diarios acorde a los expe-

rimentos previos [2]. Los animales fueron sincronizados y apareados; al día 5 del celo fueron sacrificados y se seleccionaron solamente las ovejas que presentaron un embrión. Los cuatro grupos experimentales finales fueron: ovejas Alta Control (AC, n=6), Alta Subnutrida (AS, n=7), Baja Control (BC, n=9) y Baja Subnutrida BS (n=7). Se tomaron muestras de hígado y tejido adiposo que fueron congeladas con N₂ líquido. Se determinó la concentración de insulina e IGF-I en hígado, y varios genes del eje somatotrófico y adipoquinas en tejido adiposo y hepático.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las ovejas de A-BCS presentaron mayor concentración de insulina y una tendencia a mayor concentración de IGF-I respecto a las ovejas de B-BCS (40.2 ± 6.3 vs 22.6 ± 7.4 μ UI/g tejido seco, $P < 0.05$ y 69.0 ± 4.3 vs 59.3 ± 3.9 ng/g tejido seco, $P = 0.1$, respectivamente). A su vez, hubo una interacción entre la condición corporal y el tratamiento nutricional ($P < 0.05$): las ovejas controles de A-BCS presentaron concentraciones de insulina hepática 3 veces más altas que las ovejas subnutridas, pero esto no se observó en las ovejas de B-BCS.

En hígado, los animales de A-BCS presentaron una mayor expresión de ARNm de *IGF-I* y de los receptores de la hormona del crecimiento (*GHR*) y de leptina (*LEPRb*), ($P < 0.05$). Por otro lado, la subnutrición disminuyó la expresión de *IGFBP3* mRNA ($P = 0.05$). Sin embargo, no se observó efecto del tratamiento nutricional o de la condición corporal sobre la expresión génica de *GHR1A*, *IGFBP2* o del receptor de insulina, genes involucrados en el eje somatotrófico.

La mayor expresión de ARNm de *IGF-I* en hígado y la tendencia a presentar mayores concentraciones hepáticas de IGF-I e insulina en ovejas de A-BCS, concuerda con las mayores concentraciones plasmáticas de estas hormonas previamente reportadas en las mismas ovejas [2], indicando que estos animales se encuentran en óptimas condiciones metabólicas. En el mismo sentido se puede explicar la mayor expresión del gen *LEPRb* en el hígado de estos animales que presentan un mejor estado metabólico (ovejas de A-BCS). La

menor expresión del gen *IGFBP3* en el hígado en ovejas subnutridas sugiere un cambio en la disponibilidad de IGF en el plasma y su acción en los tejidos diana.

En adiposo, las ovejas de A-BCS presentaron mayor expresión de ARNm de *leptina* que las ovejas B-BCS ($P < 0.05$). Sin embargo, la expresión de su receptor (*LEPRb*) fue mayor en las ovejas de B-BCS respecto a las A-BCS ($P < 0.05$), y en subnutridas respecto a ovejas control ($P < 0.05$). Además, la expresión *LEPRb* se vio afectada por la interacción entre la condición corporal y el tratamiento nutricional ($P < 0.05$): las ovejas subnutridas presentaron mayor expresión génica que las ovejas control, pero esto fue significativo solo en el grupo de B-BCS. La expresión de ARNm de *GHR* fue mayor en ovejas control respecto a subnutridas ($P < 0.05$), y también se vio afectada por la interacción entre la condición corporal y el tratamiento nutricional: la expresión de *GHR* en el grupo control de A-BCS fue mayor que en el grupo subnutrido ($P < 0.05$), pero no se encontraron diferencias en el grupo de B-BCS.

El hallazgo más interesante de este trabajo fue la expresión génica de *leptina* y de *LEPRb* en el tejido adiposo. Como era de esperar, la expresión del gen de leptina en el tejido adiposo fue mayor en las ovejas A-BCS, consistente con la mayor concentración de leptina plasmática observada en este grupo de animales, que es el que tiene la mayor cantidad de tejido adiposo, principal fuente de leptina [2,4]. Sin embargo, fueron las ovejas subnutridas de B-BCS las que presentaron la mayor expresión del gen *LEPRb* en tejido adiposo. Se ha sugerido que la unión a LEPR en tejidos periféricos puede reducir la disponibilidad de leptina para la unión de LEPRb en el hipotálamo, lo que permite la activación de vías centrales que estimulan la conservación del apetito y la energía [5]. Por lo tanto, es probable que la mayor expresión de *LEPRb* observada en el tejido adiposo en las ovejas subnutridas del grupo B-BCS, pueda responder a un "mecanismo de supervivencia" asociado a las severas condiciones de restricción alimentaria en ovejas con bajas reservas corporales iniciales.

CONCLUSIONES

El presente estudio demuestra que la puntuación de la condición corporal inicial evoca respuestas diferentes en órganos metabólicos claves (hígado y tejido adiposo) de las ovejas control y subnutridas. Además, las alteraciones en la expresión génica causadas por la restricción alimenticia en estos tejidos pueden compensarse con adecuadas reservas corporales iniciales.

BIBLIOGRAFÍA

[1] Chilliard Y, Delavaud C, Bonnet M, 2005. *Domest Anim Endocrinol.* 29:3-22.

[2] Fernández-Foren A, Sosa C, Abecia JA, Vázquez MI, Forcada F, Meikle A, 2019. *Theorogenology.* 135:189-197.

[3] Russel AJF, Doney JM, Gunn RG, 1969. *J Agric Sci.* 72:451-454.

[4] Delavaud C, Bocquie F, Chilliard y, Keisler DH, Gertler A, Kann G, 2000. *J Endocrinol.* 165: 519-526.

[5] Thorn SR, Ehrhardt RA, Butler WR, Quirk SM, Boisclair YR, 2008. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 295:1455–1462.