

Factores y Mecanismos Implicados en la Conducta Alimentaria: Una Mirada Actual hacia la Biología Molecular

**Factors and Mechanisms Involved in Eating Behavior:
a Current Status at Molecular Biology**

Bélgica Vásquez^{*,} & Mario Cantín^{*,***}**

VÁSQUEZ, B. & CANTÍN, M. Factores y mecanismos implicados en la conducta alimentaria: una mirada actual hacia la biología molecular. *Int. J. Med. Surg. Sci.*, 1(2):191-199, 2014.

RESUMEN: Mediante el estudio del genoma humano y los avances en biología molecular, actualmente se pueden predecir las interacciones entre el genoma y los componentes alimentarios con el fin de obtener información acerca del papel de la dieta en el mantenimiento de la salud, así como en la prevención, inicio, desarrollo y evolución o gravedad de una enfermedad como la obesidad. El objetivo de esta revisión fue exponer el conocimiento actual de los factores que regulan la conducta alimentaria normal y su alteración, así como los mecanismos involucrados y asociados a la biología molecular. Alrededor de 42 genes se relacionan con la regulación de la alimentación, expresándose a nivel el núcleo accumbens, área tegmental ventral, núcleo del tracto solitario, el hipotálamo lateral, núcleo arqueado, paraventricular, ventromedial y dorsomedial del hipotálamo. Existen mecanismos cerebrales específicos que regularían el hambre y la saciedad, los cuales estarían en constante interacción con los mecanismos conocidos como "querer" y "gusto", modulados por circuitos de recompensa, placer y adicción. La expresión fenotípica de la conducta alimentaria es compleja por la variabilidad genética, cuyo comportamiento se define por la interacción de la condición genética (características innatas), la experiencia ambiental y el aprendizaje (características adquiridas), los cuales estructuran la conducta alimentaria. La alteración de los genes y circuitos involucrados estarían involucrados como una de las causas en los trastornos de la alimentación.

PALABRAS CLAVE: Biología Molecular; Genética; Ingesta de alimentos; Conducta alimentaria; Trastorno de la conducta alimentaria; Adicción; Alimentación; Obesidad.

INTRODUCCIÓN

Las primeras percepciones en relación con las preferencias alimentarias están asociadas al sabor: dulce, amargo, ácido, salado y umami. Principalmente son preferencia por el sabor dulce y salado, así como un rechazo a lo amargo y ácido. Las anteriores preferencias son condicionantes para la aceptación de alimentos con sabor, que al combinarse con la textura del propio alimento origina uno nuevo en el que se define una determinada aceptación o aversión alimentaria. Por lo tanto, una de las explicaciones radica en que los problemas en la conducta

alimentaria se basan en la capacidad de aprendizaje y en la presión social, además de las circunstancias que determinan las nuevas aceptaciones alimentarias guiadas por el entorno, la imitación, exposición de alimentos y, sobre todo, por las indicaciones de padres y educadores (Beltrán-Miranda *et al.*, 2012)

Con el advenimiento del estudio del genoma humano y los avances en biología molecular, actualmente se pueden predecir las interacciones entre el genoma y los componen-

* Programa de Doctorado en Ciencias Morfológicas, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

** Universidad de Tarapacá, Arica, Chile.

*** Facultad de Odontología, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

tes alimentarios con el fin de obtener información acerca del papel de la dieta en el mantenimiento de la salud, así como en la prevención, inicio, desarrollo y evolución o gravedad de una enfermedad. Estas interacciones se estudian en diferentes niveles debido al desarrollo de nuevas especialidades clasificadas dentro de las ciencias ómicas, entre las cuales se encuentran la genómica, que estudia el genoma. La genómica nutricional o nutrigenómica estudia los aspectos asociados a: i) la influencia de los componentes alimentarios o de los nutrientes en la expresión de los genes; ii) la influencia de la nutrición en las diversas vías metabólicas y en el control de la homeostasis; iii) la forma de regular e interrumpir enfermedades en etapas tempranas relacionadas con la dieta; y iv) identificar en qué proporción, los genotipos individuales contribuyen al desarrollo de enfermedades.

El Allen Brain Atlas, la más completa base de datos en la hibridación *in situ*, cubre más de 21.000 genes expresados en el cerebro del ratón. Muestra que al menos existen 42 genes relacionados con la alimentación (Olszewski *et al.*, 2008). Los análisis detallados de estos 42 genes en el núcleo accumbens (NAc), área tegmental ventral, núcleo del tracto solitario, el hipotálamo lateral, núcleo arqueado, paraventricular, ventromedial y dorsomedial del hipotálamo, sugiere que las moléculas que intervienen en la alimentación de estimulación y terminación se coexpresan en varios sitios relacionados con el consumo. Además estos sistemas de genes vinculados a las necesidades energéticas, recompensa o saciedad muestran un nivel muy alto de solapamiento. Esta conclusión pone en tela de juicio el concepto clásico de que los sitios del cerebro relacionados con el hambre o la recompensa son "independientes", lo que favorece la teoría de una amplia red ligada a la alimentación que comprende neuroreguladores múltiples que afectan a numerosos aspectos de consumo (Olszewski *et al.*).

Además, la biología molecular se ha asociado con los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) mediante la nutrigenómica, abarcando la anorexia (AN) y bulimia nerviosa (BN), los trastornos de la conducta alimentaria no especificados (TANE), el síndrome del atracón y el síndrome del consumidor nocturno, así como dilucidar cuál es el mecanismo molecular

que subyace en relación con una de las principales enfermedades de la civilización moderna: la obesidad (Marsh *et al.*, 2011).

El objetivo de esta revisión es exponer el conocimiento actual de los factores que regulan la conducta alimentaria normal y alterada, así como los mecanismos involucrados y asociados a la biología molecular.

Factores a considerar en la conducta alimentaria

Comprender cuáles son los mecanismos involucrados en la regulación de la conducta alimentaria es complejo, ya que existen una serie de factores que se encuentran involucrados, tales como psicológicos, sociales y biológicos.

Algunas explicaciones psicológicas y sociales respecto a las personas con nutrición inadecuada, se relacionan con las diferencias individuales, en la que dependiendo de factores tales como variables constitucionales, contextos de desarrollo, historias de aprendizajes, personalidades adictivas, entre otros, existía un patrón complejo en la influencia del estrés ambiental sobre la conducta alimentaria. Así, aquellos sujetos con cierto tipo de vulnerabilidad presentarían mayores componentes psicológicos precipitantes en la expresión de los TCA.

De acuerdo a lo señalado anteriormente, Bulik *et al.*, 2003 observaron que las personas con AN presentaban miedo al fracaso en sus actividades diarias, destacando que la característica dominante en estas personas es el perfeccionamiento. Por su parte, Davis *et al.* (2004) señalaron que los trastornos de alimentación emocional se correlacionan positivamente con individuos hedónicos propensos a disfrutar de las recompensas naturales como la comida. La familia y las características parentales también han sido consideradas en el desarrollo de TCA. La literatura muestra que la preocupación de una familia por el peso y la forma, y un clima familiar desfavorable, pueden contribuir en el desarrollo de trastornos de la alimentación (Laliberté *et al.*, 1999). Respecto a las características de personalidad, Terracciano *et al.* (2009), señalaron que individuos con bajo peso (IMC < 18,5) puntuaron más alto en

neuroticismo, ansiedad, grado de hostilidad, depresión y vulnerabilidad, mientras que los grupos con sobrepeso (IMC=25-30) y obesos (IMC>30) obtuvieron puntuaciones bajas en conciencia, en la cual los individuos se caracterizaban por presentar mayor impulsividad, falta de control e incapacidad para resistir tentaciones y antojos. Las experiencias adversas tempranas también contribuyen a comenzar TCA. Así, Troisi *et al.* (2005) observaron que mujeres con trastornos alimentarios que sufrían de AN o BN, tenían síntomas más severos de ansiedad debido a separación en la infancia, reflejando estilos de apego inseguro en la adultez junto con una mayor necesidad de aprobación por parte de la sociedad. Stenhammar *et al.* (2010) señalan que el estilo de apego de los padres, tiene consecuencias notables para el desarrollo del niño y que el estilo de apego no seguro de las madres se asocia con sobrepeso en ellos. Entre los componentes biológicos se encuentran la vulnerabilidad genética-familiar y elementos metabólicos, hormonales y sexuales. Se propone que estos componentes contribuyen a comenzar una dieta extrema, tener atracones y, consecuentemente, llevar a cabo conductas compensatorias como los vómitos o purgas (Scherag *et al.*, 2010).

Junto con lo anterior, es relevante la participación del ambiente en la selección y preferencia de la ingesta de ciertos alimentos, a la vez que se evitan o se rechazan otros. Estos mecanismos de asociación e interacción ambiental, así como las condiciones personales y psicológicas que configuran la personalidad también desempeñan un papel muy importante en la expresión de la adicción alimentaria. Los alimentos que originan estos mecanismos son los dulces, en especial el chocolate, porque es uno de los alimentos con mayor efecto adictivo, aunque la presión social y el gusto por el sabor amargo como el café o por lo ácido como el alcohol, o por lo picante y abrasivo como la pimienta, pueden adquirir el rango de adictivos cuando el aprendizaje y el condicionamiento ha llevado a ellos. Además, el sustrato neurobiológico no establece diferencias entre el adicto al chocolate, al café, al alcohol o a la pimienta.

Los TCA relacionados con la preferencia por los sabores dulces se han asociado al sín-

drome premenstrual y este es un factor de riesgo para el desarrollo de obesidad. Por otro lado, la sensibilidad a los compuestos de sabor amargo es un rasgo genético que ha sido reconocido últimamente; la variabilidad genética para la percepción de este sabor se corrobora por las diferencias individuales en las preferencias alimentarias y en factores como la edad, la etnia y el sexo, que modifican la respuesta a los compuestos de sabor amargo, como son la feniltiocarbamida (PTC) y su derivado 6-n-propiltiouracilo (PROP). Existe un gen que codifica al receptor para el sabor amargo TAS2R; el polimorfismo genético que se ha asociado con la percepción de estos dos compuestos (PTC y PROP) es el TAS2R38. Este polimorfismo se ha encontrado en niños muy sensibles al sabor amargo, quienes rechazan los alimentos que para otros no son amargos; sin embargo, en adultos mayores no es tan fuerte esta asociación, debido a que con la edad disminuye la percepción de este sabor (El-Sohemy *et al.*, 2007).

Mecanismos moduladores del hambre y saciedad

La literatura científica, señala que existen mecanismos cerebrales específicos que regularían el hambre y la saciedad y que estos mecanismos estarían en constante interacción con los mecanismos conocidos como "querer" y "gusto" por los alimentos. La mayoría de estos mecanismos se describen en la regulación del sistema nervioso central a nivel del hipotálamo, teniendo en cuenta la influencia de los neurotransmisores o neuromoduladores que se relacionan genéticamente (Beltrán-Miranda *et al.*).

Respecto a la regulación del hambre y la saciedad, diversas investigaciones han implicado al núcleo ventromedial del hipotálamo (NVMH) en el control de la homeostasis calórica. Esta sugerencia se basó inicialmente en los efectos de las lesiones del NVMH sobre el peso corporal y la ingesta de alimentos (Brobeck *et al.*, 1943). Los estudios más recientes sobre la biología molecular, neuroquímica, neurofisiología de las neuronas del NVMH proporcionan un mayor apoyo a su rol en la homeostasis energética. Por ejemplo, el transportador de glucosa específico de

isoforma 4 y el canal de potasio sensible a ATP, se expresan en el NVMH. Además, las neuronas del NVMH exhiben respuestas electrofisiológicas para la administración de glucosa locales. El receptor de tirosina quinasa, tipo 2 (TrkB), y su ligando, el factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC), también puede regular la ingesta de alimentos en el NVMH (Morton *et al.*, 2006). En particular, la expresión reducida de ya sea el receptor TrkB o FNDC está asociada con la obesidad y la actividad autónoma alterada. Otro sistema de señalización metabólico encontrado en el NVMH es el receptor de la leptina, una hormona fundamental para la regulación de la adiposidad. La administración de leptina activa a las neuronas dorsomediales del NVMH, y lesiones del NVMH interrumpen la capacidad de tratamiento con leptina para reducir el peso corporal. La obesidad ha sido observada en ratones transgénicos que carecen del gen para el factor esteroideogénico-1 (FE1), un factor de transcripción necesario para el desarrollo normal del NVMH. Además, se demostró que la leptina actúa directamente sobre la expresión de FE1 de las neuronas del NVMH para mediar la regulación del peso corporal. Este incremento en los resultados de peso corporal no sólo aumentó la ingesta de alimentos, sino también produjo una marcada disminución de la actividad motora espontánea y aumentó los niveles de insulina en plasma. En conjunto, estos estudios proporcionan una fuerte evidencia de la función de las neuronas NVMH en la homeostasis energética. Se ha informado que los cambios en la disponibilidad de energía o señales metabólicas pueden alterar la actividad local en el hipotálamo (Flanagan-Cato *et al.*, 2008a).

Estudios posteriores realizados por Flanagan-Cato *et al.* (2008b), señalaron que la restricción de alimentos en un modelo experimental en ratas produce cambios morfológicos diferenciales en neuronas del NVMH. En particular en el NVMH ventrolateral, posee neuronas simples con árboles dendríticos y una sola dendrita larga primaria (DPL), y otros con dendritas primarias cortas. Las DLP (que se extienden en dirección lateral) eran 31% más cortas con una reducción del 32% en el número de dendritas. Los autores plantearon que la dirección de las DPL pueden ser un marcador importante de la función neuronal en el NVMH.

Por otro lado, Bulik *et al.* (2006) reportaron una asociación entre la influencia genética y el peso corporal, e identificaron los genes y las moléculas que participan en la homeostasis energética, control del peso, apetito y saciedad. El sistema que controla el consumo de alimentos en el hipotálamo, regula las señales implicadas en la ingesta y en la homeostasis energética. La leptina, la insulina y la grelina modulan la actividad hipotalámica; la insulina y la leptina se liberan en respuesta a la ingesta de alimento, y actúan a nivel central inhibiendo la ingesta y activando el gasto energético; por otra parte, la grelina induce la ingesta cuando los niveles de esta hormona aumentan en ayuno (Beltrán-Miranda *et al.*).

Los estudios moleculares relacionados con la fisiología del sistema nervioso central y los TCA realizados en pacientes con AN y BN, se han centrado en la relación de los genes que influyen en la alimentación, el apetito y el estado de ánimo (Beltrán-Miranda *et al.*). El año 2005 se estableció la asociación de múltiples polimorfismos del gen receptor 2 de la dopamina con la AN (Blumenthal & Gold, 2010). El año 2007 se propuso el polimorfismo Taq1a como un marcador genético-psicológico en aquellas personas con alto riesgo de desarrollar un comportamiento patológico en el comer. También se reportó la asociación de ciertos polimorfismos en el gen receptor 4 de la dopamina con la AN (Bachner-Melman *et al.*, 2007). Otro gen importante en el crecimiento y mantenimiento de diversos sistemas neuronales, además de servir como neurotransmisor y participar en los mecanismos de plasticidad como el aprendizaje y la memoria, es el gen del FNDC (Beltrán-Miranda *et al.*), pues se demostró asociación de algunos polimorfismos de este gen con AN, BN y TPA (Beltrán-Miranda *et al.*). Se reportó que el alelo 7R del receptor 4 de la dopamina contribuye al aumento de peso en mujeres con BN, y se observó que el gen FNDC interactúa con el gen del receptor 4 de la dopamina, para así influir en la regulación del peso (Sotak *et al.*, 2005). En los casos de BN, se puede presentar una adicción selectiva a los hidratos de carbono de rápida metabolización y de liberación de glucosa, como el azúcar, las galletas, los panes etc. (Morton *et al.*).

Mecanismos modulados por los circuitos de recompensa, placer y adicción

Respecto a los mecanismos que regulan el "querer" y "gusto", existen evidencias de la participación del sistema de recompensa en la causa de la obesidad, así la actividad de la vía dopaminérgica mesolímbica regularía el aspecto "querer" de la conducta de ingesta (Berthoud *et al.*, 2011) en la que la visión, el olfato y la imaginación de los alimentos, podrían desencadenar una necesidad compulsiva por comer (Berridge & Kringelbach, 2008; Berridge *et al.*, 2010), dando lugar a los efectos de refuerzo de euforia o placer (Heber & Carpenter, 2011).

Estudios de neuroimagen en humanos, han sugerido que el alimento hedónico puede actuar como una droga de abuso tradicional, causando cambios en el cerebro casi indistinguibles de los producidos por la drogas (Blumenthal & Gold). Sin embargo, es importante considerar la existencias de las diferencias individuales en los mecanismos de recompensa del cerebro como responsables, ya sea para convertirse en obeso o mantenerse delgado.

La dopamina (DA) aumenta la motivación para la ingesta de alimentos en animales y seres humanos. Se ha demostrado que los individuos obesos tienen niveles reducidos de receptores de dopamina D2 y que están inversamente relacionados con el peso corporal. La estimulación repetida de las vías de recompensa de DA ha sido propuesta como desencadenante de las adaptaciones de los neurotransmisores y en los circuitos de recompensa del cerebro que puede conducir a aumentos de conductas compulsivas que afectan tanto a la alimentación y la ingesta de drogas. Además, la exposición a los fármacos que inducen dependencia alteran los perfiles de expresión del gen en todo el circuito de recompensa del cerebro, pudiendo inducir cambios en la plasticidad neuronal (Heber & Carpenter).

El receptor del gen dopamina D2 (DRD2) ha sido vinculado al alcoholismo, tabaquismo, uso ilícito de drogas, juegos y comer en exceso. El polimorfismo Taq1A, se encuentra a más de 10 pb bajo la región codificante del gen DRD2 en el cromosoma 11q23. Los portadores de este

polimorfismo se asocian con un aumento de grasa corporal y trastornos comórbidos por consumo de sustancias. En ellos, la estimulación del DRD2 podría ser eficaz para reducir el deseo y la búsqueda de recompensa. Se han propuesto formulaciones personalizadas de nutracéuticos para "tratar" a las personas con estas deficiencias genéticas (Heber & Carpenter).

Otros genes candidatos para el control del apetito puede interactuar con el alelo A1 DRD2 para aumentar la probabilidad de comer en exceso y la obesidad. El gen del receptor de la leptina (LEP-R) tiene polimorfismos que afectan a la unión de la leptina a su receptor, expresado en el hipotálamo y otros órganos, el cual juega un rol importante en el metabolismo y el apetito (Helder & Collier, 2011). Sus variantes genéticas podrían afectar la estructura y función del receptor. La unión a la leptina incluyen tres polimorfismos que resultan en sustituciones de aminoácidos (Lys109Arg (K109R) rs1137100; Gln223Arg (Q223R) rs1137101, y Lys656Asn (K656N) rs8179187) situados en posiciones altamente conservadas en el dominio extracelular de la proteína del receptor. Se ha demostrado una asociación entre el porcentaje de grasa corporal y la variante Lys109Arg LEP-R. La influencia conjunta de DRD2 y LEP-R podría predisponer a las personas a ganar peso y a la obesidad si se llevan alelos de riesgo de ambos genes (Heber & Carpenter).

La ingesta de alimentos y el gasto energético son controlados por sistemas neurales complejos, redundantes y distribuidos con miles de genes y que refleja la importancia fundamental biológico de suministro adecuado de nutrientes y el balance energético, donde principalmente los factores de leptina y neurotróficos están implicados en el desarrollo hipotalámico, la plasticidad y la neurogénesis (Lenard & Berthoud, 2008)

Haahr *et al.* (2012), observaron a través de estudio in vivo con PET-Scan en individuos obesos, una fuerte asociación positiva entre el IMC y la densidad bilateral del receptor tipo 4 del neurotransmisor de serotonina (5-HT4R) en el núcleo accumbens (Nac), globo pálido ventral, región izquierda del hipocampo y corteza orbitofrontal, sugiriendo que ese neuro-trans-

misor estaría críticamente involucrado en los circuitos de recompensa que regulan la ingesta alimentaria en esta población.

El Nac y el globo pálido ventral están íntimamente conectados y se consideran como hedónicos que trabajan juntos para mejorar las reacciones del "gusto", que se define como el componente de placer real de una recompensa debido a la comida (Berridge & Kringelbach; Berridge *et al.*). En estas dos áreas del cerebro las señales de los opioides, endocannabinoide, benzodiazepina-GABA, o orexina son ya conocidos para amplificar el impacto hedónico de los alimentos palatables (Berridge *et al.*).

La administración de receptores m-opioides agonistas tales como [D-Ala2-NMe-Phe4-Gly-ol5]-encefalina (DAMGO) en el NAc estimula el comportamiento de alimentación en ratas con acceso ad libitum al alimento. Inversamente, los antagonistas de receptores de opioides en el NAc disminuyen el consumo de alimentos predilectos sin afectar a la ingesta de alternativas menos palatables. La región cortical del NAc y en particular el hot spot hedónico en la región rostradorsal medial juega un rol particularmente importante en la alimentación no homeostática. Debido a que la activación de los receptores m-opioides inhiben la actividad neuronal espinal media en el NAc, se ha propuesto que la corteza del NAc ejerce una influencia inhibitoria tónica en el consumo de alimentos sabrosos (Kenny, 2011). El gen del receptor m-opioide, localizado en el cromosoma 6q24 es uno de los cuatro genes cuyas proteínas se unen a los opioides endógenos, y que se asocia con trastornos de alimentación (Lenard & Berthoud).

Se investigaron los efectos de la grelina en los puntos clave de recompensa en el sistema mesolímbico, el área tegmental ventral (ATV) y el NAc mediante la evaluación de los efectos del tratamiento crónico central de la grelina sobre la expresión de genes que codifican los principales receptores de neurotransmisores de recompensa, dopamina y acetilcolina. El tratamiento con grelina se asoció con un aumento de la expresión génica de los receptores de dopamina D5 y acetilcolina nAChRb2 en el ATV, y disminución de la expresión de D1, D3, D5 y nAChRa3 en el NAc. Así, la grelina desempeña

un rol importante en la motivación y el refuerzo para la sacarosa y sobre la expresión génica de codificación para dopamina y la acetilcolina en el circuito de recompensa mesolímbico. Esto sugieren que los antagonistas de la grelina tienen potencial terapéutico para tratar la obesidad y suprimir el consumo en exceso de alimentos dulces (Skibicka *et al.*, 2012).

La adicción alimentaria es una enfermedad crónica, adquirida, con recaídas, que comienza con la experimentación y las respuestas placenteras. Un elemento clave de las adicciones crónicas es que se continúan con las conductas adictivas. Muchas personas obesas identifican alimentos específicos que promueven su consumo continuo. Sin embargo, se sienten impotentes para controlar estos impulsos. Mientras que para muchos individuos, estos son simplemente malos hábitos que se pueden cambiar; hay una evidencia creciente que sugiere que los genes implicados en otras conductas adictivas también pueden estar asociados con la adicción a la comida, más comúnmente a los alimentos dulces y la grasa. Asociaciones específicas de los polimorfismos genéticos de la dopamina, opiomelanocortina, y receptor de la leptina se han planteado la hipótesis de que aumentan el riesgo de adicción a la comida. El ejercicio y la actividad física regular puede activar algunas de las vías de recompensa similares y su eficacia en el mantenimiento del peso corporal después de la pérdida de peso. Este hecho, puede deberse a la activación de las vías neuronales implicadas en la iniciación de comer en exceso (Scherag & Hebebrand, 2010)

Factores ambientales y genéticos de riesgo para los trastornos de la alimentación

Cada día se conoce con mayor claridad que la mayoría de los trastornos psiquiátricos son resultado de la interacción entre genética y medio ambiente (epigenética) (Genis-Mendoza *et al.*, 2013). Se han identificado más de 30 factores de riesgo ambientales para trastornos alimentarios como la AN, BN (Jacobi *et al.*, 2004) y trastornos por atracón (Genis-Mendoza *et al.*). Para la AN, estos incluyen complicaciones obstétricas, problemas de alimentación en la niñez y de sueño, altos niveles de ejercicio físico, ansiedad parental excesiva, rasgos de personalidad obsesiva compulsiva, la demanda negativa

de la perfección/autoevaluación (Pike *et al.*, 2008). Para la BN, complicaciones obstétricas, la dieta, obesidad infantil y de los padres, el alcoholismo, la pubertad, el abuso sexual y la auto-evaluación negativa (Campbell *et al.*, 2011). En el trastorno por atracón, se incluye la obesidad infantil, tendencia familiar a comer en exceso/atracones, altas demandas de los padres, afecto negativo, el estado de ánimo de los padres y los trastornos por abuso de sustancias, el perfeccionismo, la separación de los padres, y los problemas maternos con la crianza (Striegel-Moore *et al.*, 2005).

Aunque es innegable toda la influencia ambiental mencionada, parte del riesgo de desarrollar un trastorno alimentario (y la obesidad) se hereda. Estudios han implicado a los genes en la regulación del peso, conducta alimentaria, perfiles neuropsicológicos, estado de ánimo, neurodesarrollo y la capacidad de respuesta ante el estrés. Los estudios familiares de la AN y la BN, así como en la actualidad con el síndrome del atracón, siempre se ha encontrado una prevalencia más elevada de trastornos de la alimentación entre los familiares de sujetos con trastornos alimentarios que entre los familiares de sujetos sanos. Estudios en gemelos sugieren que la responsabilidad de la AN y BN está significativamente influenciada por factores genéticos aditivos. A pesar de los múltiples estudios de genética molecular, aún no existe claro consenso. Sin embargo, los genes candidatos que se han asociado con los TCA aún no son suficientes para explicarlos, pues se comportan con un patrón característico de enfermedades complejas. Aún no se tiene registro de cuántos genes puedan contribuir en los TCA, por lo que es importante comprender de manera más clara cómo intervienen o en qué grado participan junto a los factores ambientales y familiares (Genis-Mendoza *et al.*).

Además, dado que el tamaño del efecto de las variantes de un solo gen es probable pequeño, las investigaciones se centran en identificar los alelos de riesgo (Mazzeo & Bulik, 2009). El gen 5-HT2A, de la serotonina, localizado en la región cromosómica 13q14-21, con un polimorfismo en la región promotora -1438G/A, se ha asociado en varias poblaciones con AN, y se indica que sus alelos de riesgos son el G para población Japonesa y el A28 para pobla-

ción Francesa e Italiana. El polimorfismo Cys23ser del mismo gen también se ha asociado a AN, con el alelo ser23 de riesgo, mientras que el gen 5-htt-LPR (también de la serotonina) se ha asociado con BN (Genis-Mendoza *et al.*). Por otra parte, el gen de la monoamina oxidasa A también ha sido implicado en la obesidad, así como de riesgo para padecer algún TCA, y su transmisión alélica es preferente en la anorexia restrictiva. El polimorfismo leu72met del gen grelina contribuye a la susceptibilidad del trastorno por atracón, mientras que el polimorfismo CCK-AR se asocia con la obesidad. El genotipo TT del polimorfismo 3056 T/C SNP en pacientes diagnosticados con anorexia restrictiva, tuvieron mayores probabilidad y riesgo relativo de recuperación del peso normal en tratamiento (Campbell *et al.*). Otros involucrados son el gen propiomelanocortina (POMC), que desempeñan un papel crucial en la regulación del hambre, la saciedad y la homeostasis energética, los genes de las proteínas desacopladoras (UCP1, UCP2, UCP3) aparentemente asociados con un gran número de parámetros fisiológicos, incluida la tasa metabólica de descanso, el gen catecol-O-metiltransferasa (COMT) que relaciona su alelo largo como factor de riesgo de anorexia nerviosa; y los genes dopaminérgicos (D2 y D4), donde el alelo A1 se asocia con TCA como anorexia, bulimia y obesidad (Genis-Mendoza *et al.*).

Aunque la literatura describe interacciones moleculares que facilitan algunas conductas alimentarias, las investigaciones aún son escasas. La mayoría de los estudios realizados a nivel molecular se han realizado en los trastornos de AN y BN, reportando polimorfismos asociados en la regulación del comportamiento alimentario o las vías metabólicas, como los polimorfismos en la dopamina, serotonina, grelina, entre otras. Las alteraciones moleculares que llevan a las distintas expresiones de los TCA se encuentran principalmente en el sistema nervioso central. Los genes implicados determinan alteraciones de la conducta alimentaria, como son los patrones adictivos, la tendencia a la depresión, las conductas obsesivas, el hambre y la saciedad. Debido a la variabilidad genética, la expresión fenotípica de la conducta alimentaria es compleja, cuyo comportamiento se define por la interacción de la condición genética (características innatas) con la expe-

riencia ambiental y el aprendizaje (características adquiridas), los cuales estructuran la conducta alimentaria. Además, el comportamiento también se determina por características y

parámetros personales, como son características psicológicas, personalidad, capacidad adaptativa, satisfacción de necesidades, obtención de placer y los procesos cognitivos.

VÁSQUEZ, B. & CANTÍN, M. Factors and mechanisms involved in eating behavior: a current status at molecular biology. *Int. J. Med. Surg. Sci.*, 1(2):191-199, 2014.

SUMMARY: By studying the human genome and advances in molecular biology, currently can predict interactions between the genome and food components in order to obtain information about the role of diet in maintaining health and in the prevention, initiation, development and progression or severity of a disease like obesity. The aim of this review was to present the current understanding of the factors that normally regulate eating behavior alteration, and the mechanisms involved and associated with molecular biology. About 42 genes related to the regulation of feeding, expressing at the nucleus accumbens, ventral tegmental area, nucleus of the solitary tract, the lateral hypothalamus, arcuate nucleus, paraventricular, ventromedial and dorsomedial hypothalamus. There are specific brain mechanisms that regulate hunger and satiety, which would be in constant interaction with mechanisms known as "wanting" and "liking" circuits modulated by reward, pleasure and addiction. The phenotypic expression of eating behavior is complex by genetic variability, whose behavior is defined by the interaction of genetic condition (innate), environmental experience and learning (acquired characteristics), which structured eating behavior. Altering the genes and circuits involved would be involved as a cause in eating disorders.

KEY WORDS: Molecular biology; Genetics; Intake food; Eating behavior; Eating disorder; Food; Addiction; Obesity.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Beltrán-Miranda, C. P.; López, A. M.; Navarro, M. M.; Ramos, I. M. L.; Lucía Stella Tamayo Acevedo, Ma. Claudia Castañeda-Saucedo & Valderrama, C. M. L. Relación de la nutrigenómica con el comportamiento alimentario. *Rev. Mex. Investig. Psicol.*, 4:22-33, 2012.
- Berridge, K. C. & Kringelbach, M. L. Affective neuroscience of pleasure: reward in humans and animals. *Psychopharmacology*, 199:457-80, 2008.
- Berridge, K. C.; Ho, C.; Richard, J. M. & DiFeliceantonio, A. G. The tempted brain eats: Pleasure and desire circuits in obesity and eating disorders. *Brain Res.*, 1350:43-64, 2010.
- Berthoud, H. R. Metabolic and hedonic drives in the neural control of appetite: who is the boss? *Curr. Opin. Neurobiol.*, 21(6):888-96, 2011.
- Blumenthal, D. M. & Gold, M. S. Neurobiology of food addiction. *Curr. Opin. Clin. Nutr.*, 13:359-65, 2010.
- Brobeck, J. R.; Tepperman, J. & Long, N. H. Experimental hypothalamic hyperphagia in the albino rat. *Yale J. Biol. Med.*, 15:831-53, 1943.
- Bulik, C.; Tozzi, F.; Anderson, C.; Mazzeo, S.; Aggen, S. & Sullivan P. The relation between eating disorder and components of perfectionism. *Am. J. Psych.*, 160:366-8, 2003.
- Campbell, I. C.; Mill, J.; Uher, R. & Schmidt, U. Eating disorders, gene-environment interactions and epigenetics. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 35(3):784-93, 2011.
- Davis, C.; Strachan, S. & Berkson, M. Sensitivity to reward: implications for overeating and overweight. *Appetite*, 42:131-8, 2004.
- El-Sohemy, A.; Stewart, L.; Khataa, N.; Fontaine-Bisson, B.; Kwong, P.; Ozsungur, S. & Cornelis, M. C. Nutrigenomics of taste - impact on food preferences and food production. *Forum Nutr.*, 60:176-82, 2007.
- Flanagan-Cato, L. M.; Weinreb, E. B. & LaBelle, D. R. Estradiol and progesterone differentially regulate the dendritic arbor of neurons in the hypothalamic ventromedial nucleus of the female rat (*Rattus norvegicus*). *J. Comp. Neurol.*, 510(6):631-40, 2008.
- Flanagan-Cato, L. M.; Fluharty, S. J.; Weinreb, E. B.

- & LaBelle, D. R. Food restriction alters neuronal morphology in the hypothalamic ventromedial nucleus of male rats. *Endocrinology*, 149(1):93-9, 2008b.
- Genis-Mendoza, A. D.; Tovilla-Zarate, C. A. & Nicolini, H. Avances en genómica de los trastornos de la conducta alimentaria. *Rev. Colomb. Psiquiatr.*, 42(4):350-5, 2013.
- Haahr, M. E.; Rasmussen, P. M.; Madsen, K.; Marner, L.; Ratne, C.; Gillings, N.; Baaré, W. F. C. & Knudsen, G. M. Obesity is associated with high serotonin 4 receptor availability in the brain reward circuitry. *Neuroimage*, 61:884-8, 2012.
- Heber, D. & Carpenter, C. L. Addictive genes and the relationship to obesity and inflammation. *Mol. Neurobiol.*, 44(2):160-5, 2011.
- Helder, S. G. & Collier, D. A. The genetics of eating disorders. *Curr. Top Behav. Neurosci.*, 6:157-75, 2011.
- Jacobi, C.; Hayward, C. Z. M.; Kraemer, H. C. & Agras, W. S. Coming to terms with risk factors for eating disorders: application of risk terminology and suggestions for a general taxonomy. *Psychol. Bull.*, 130:19-65, 2004.
- Kenny, P. J. Reward mechanisms in obesity: new insights and future directions. *Neuron*, 69(4):664-79, 2011.
- Laliberté, M.; Boland, F. J. & Leichner, P. Family climates: Family factors specific to disturbed eating and bulimia nervosa. *J. Clin. Psychol.*, 55(9):1021-40, 1999.
- Lenard, N. R. & Berthoud, H. R. Central and peripheral regulation of food intake and physical activity: pathways and genes. *Obesity (Silver Spring)*, 16 Suppl 3:S11-22, 2008.
- Marsh, R.; Horga, G.; Wang, Z.; Wang, P.; Klahr, K. W.; Berner, L. A.; et al. An fMRI study of self-regulatory control and conflict resolution in adolescents with bulimia nervosa. *Am. J. Psychiatry.*, 168(11):1210-20, 2011.
- Mazzeo, S. E. & Bulik, C. M. Environmental and genetic risk factors for eating disorders: what the clinician needs to know. *Child. Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am.*, 18(1):67-82, 2009.
- Morton, G. J.; Cummings, D. E.; Baskin, D. G.; Barsh, G. S. & Schwartz, M. W. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature*, 443(7109):289-95, 2006.
- Olszewski, P. K.; Cedernaes, J.; Olsson, F.; Levine, A. S. & Schiöth, H. B. Analysis of the network of feeding neuroregulators using the *Allen Brain Atlas*. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 32(5):945-56, 2008.
- Pike, K. M.; Hilbert, A.; Wilfley, D. E.; Fairburn, C. G.; Dohm, F. A.; Walsh, B. T. & Striegel-Moore, R. Toward an understanding of risk factors for anorexia nervosa: a case-control study. *Psychol. Med.*, 38:1443-53, 2008.
- Scherag, S.; Hebebrand, J. & Hinney, A. Eating disorders: the current status of molecular genetic research. *Eur. Child. Adolesc. Psychiatry.*, 19(3):211-26, 2010.
- Skibicka, K. P.; Hansson, C.; Egecioglu, E. & Dickson, S. L. Role of ghrelin in food reward: impact of ghrelin on sucrose self-administration and mesolimbic dopamine and acetylcholine receptor gene expression. *Addict. Biol.*, 17(1):95-107, 2012.
- Sotak, B. N.; Hnasko, T. S.; Robinson, S.; Kremer, E. J. & Palmiter, R. D. Dysregulation of dopamine signaling in the dorsal striatum inhibits feeding. *Brain Res.*, 1061(2):88-96, 2005.
- Stenhammar, C.; Olsson, G.; Bahmanyar, S.; Hulting, A. L.; Wettergren, B.; Edlund, B. & Montgomery, S. Family stress and BMI in young children. *Acta Paediatr.*, 99(8):1205-12, 2010.
- Striegel-Moore, R. H.; Fairburn, C. G.; Wilfley, D. E.; Pike, K. M.; Dohm, F. A. & Kraemer, H. C. Toward an understanding of risk factors for binge-eating disorder in black and white women: a community-based case-control study. *Psychol. Med.*, 35:907-17, 2005..
- Terracciano, A.; Sutin, A. R.; McCrae, R. R.; Deiana, B.; Ferrucci, L.; Schlessinger, D.; Uda, M. & Costa, P. Facets of personality linked to underweight and overweight. *Psychosomatic Med.*, 71:682-9, 2009.
- Troisi, A.; Massaroni, P. & Cuzzolaro, M. Early separation anxiety and adult attachment style in women with eating disorders. *Br. J. Clin. Psychol.*, 44:89-97, 2005.

Dirección para correspondencia:
Bélgica Vásquez Pastene
Universidad de Tarapacá
CHILE

Recibido : 17-03-2014
Aceptado: 29-04-2014

Email: bvasquezp@uta.cl