



Desde la Mosca al Humano:
Evaluación de
Ingredientes
Funcionales *in vivo*

Drosophila melanogaster, un modelo para evaluar funcionalidad *in vivo*

No cabe duda de que la alimentación es un determinante de la salud de las personas y que el actual escenario de malnutrición impone un desafío permanente a los formuladores de alimentos para poder desarrollar productos que puedan incorporar elementos que otorguen un valor agregado a sus productos y generen un atractivo adicional para



los consumidores. Por su parte, los consumidores tienden a exigir productos de mayor calidad a medida que acceden a mejor información, lo que está empujando la innovación de alimentos funcionales. Bajo este escenario más competitivo, se ha incrementado la demanda por contar con herramientas que permitan evaluar la bioactividad o funcionalidad tanto de ingredientes como de formulaciones finales, como una forma de poder distinguirse entre la oferta y respaldar las ventajas competitivas.



Sin embargo, cuando nos referimos a bioactividad o funcionalidad, no podemos dejar de considerar que el valor nutracéutico de las moléculas o compuestos presentes en los alimentos depende, entre otros, de su bioaccesibilidad y biodisponibilidad. Si bien, es posible realizar diversas evaluaciones *in vitro* a los alimentos o sus componentes, un análisis de funcionalidad supone necesariamente, incorporar en las evaluaciones procesos como la digestión, la absorción intestinal y las múltiples interacciones que debe sufrir el alimento en el contexto fisiológico antes de ejercer su acción. De esta forma se estarán considerando procesos que ocurren durante la ingesta y metabolización de los ingredientes para finalmente resultar en algún beneficio para el individuo.

En este sentido, abordar la complejidad de la interacción dieta-huésped con una aproximación *in vivo*, no sólo contempla el paso secuencial de los nutrientes por el aparato digestivo de un organismo intacto, sino también conlleva una gama muy variada de interacciones en distintos nichos fisiológicos que determinan finalmente, su impacto sobre la salud del individuo. Esta pertinencia fisiológica, difícil de alcanzar con otras aproximaciones experimentales, ha llevado a reconocer la

importancia de los modelos animales para el desarrollo de ensayos *in vivo* o *ex vivo* (afuera del animal).

La mosca como organismo modelo

Desde hace más de dos décadas, posterior al avance en la secuenciación de los genomas, distintos modelos animales alternativos como nemátodos (*C. elegans*), pez cebra (*D. rerio*) y la mosca del vinagre (*D. melanogaster*), han sido objeto de gran interés para el estudio de la fisiopatología humana. Por su parte, *Drosophila melanogaster* es un modelo ampliamente utilizado debido a su simplicidad biológica y las distintas ventajas experimentales (ciclo de vida corto y múltiples herramientas genéticas) y económicas (bajo consumo de alimento y poco espacio de cultivo) que supone su utilización.

La mosca del vinagre es un insecto cuyo ciclo de desarrollo en condiciones controladas de laboratorio (25°C 12/12 horas Luz/oscuridad) dura 10 días y posee cuatro grandes estadios (huevo, larva, pupa, adulto). La etapa de larva es un estadio que dura aproximadamente 3 días y tiene la particularidad de que el animal come casi permanentemente durante esas 72 horas, lo que lo convierte en una ventana de tiempo ideal

para estudios de exposición aguda. Por otra parte, el adulto de la mosca eclosiona de la pupa aproximadamente al día 10 y puede vivir entre 40 a 60 días según las condiciones de cultivo y el modelo utilizado. Durante este período, el adulto puede reproducirse y se comporta circadianamente, con períodos de ingesta/ayuno, sueño/vigilia entre otros. Este tiempo es ideal y suficiente para poder hacer evaluaciones de exposición crónica o establecer ventanas específicas de exposición o carencia según el diseño de la evaluación.

Si bien para muchos puede ser desconocido y a pesar de nuestras diferencias físicas con la mosca, la historia evolutiva de *Drosophila* es compartida con los mamíferos y por tanto con los humanos. A partir de la secuenciación completa de su genoma, hoy sabemos que casi la mitad de todos los genes de *Drosophila* tienen equivalentes funcionales en humanos. También, que un 70% de los genes que están asociados con enfermedades en el humano, tienen una contraparte en la mosca y que la mayoría de las vías de señalización celular están conservadas entre moscas y humanos. Adicionalmente, muchos de los órganos tienen orígenes comunes y mantienen los mismos propósitos. Tanto es así, que su desarrollo, organización y función a menudo están regulados por los mismos genes, lo cual ha significado un enorme aporte al entendimiento de los procesos y mecanismos biológicos relevantes en mamíferos. Por ejemplo, el sistema digestivo de las moscas y el de humanos

tiene una organización muy similar y algunas de las glándulas accesorias asociadas con el tracto alimentario humano tienen coincidencias parciales en la mosca. De modo similar, el sistema nervioso, circulatorio e inmune, presentan grandes equivalencias. Adicionalmente, a nivel de órganos o tejidos, el hígado, los músculos, el cerebro y el tejido adiposo, presentan gran concordancia estructural y funcional, derivada de una notable similitud molecular.


En términos fisiológicos, distintos procesos como el control de la glicemia, las respuestas antioxidantes, el almacenamiento de lípidos y la respuesta inmune, por nombrar algunos, operan de forma análoga y bajo la regulación de moléculas equivalentes. Tanto es así, que 6 premios Nobel de fisiología o medicina han sido otorgados al aporte realizado por investigadores que trabajan con *Drosophila* como modelo. Este conocimiento ha posibilitado que en la actualidad podamos contar con una variedad de ensayos bioquímicos y moleculares, así como con diversos modelos experimentales de distinta naturaleza, que permiten a su vez, estudiar moléculas, formulaciones o matrices alimentarias con potencial actividad funcional para los humanos. Si bien, nos hemos referido a las similitudes con humanos, muchas de estas consideraciones podrían ser extrapoladas para el estudio de beneficios en salud animal, particularmente en otros mamíferos.

Las virtudes de *Drosophila* como modelo experimental permiten estudiar

el efecto de diversos elementos fácilmente incorporables en la dieta. Entre los ensayos más utilizados en la mosca están; citotoxicidad, actividad antioxidante, resistencia a la insulina, memoria, actividad locomotora y sobrepeso. Sin duda, uno de los efectos más estudiado en este modelo ha sido el de compuestos antioxidantes presentes tanto en frutas, hierbas o extractos, sobre el envejecimiento o la vida media. En muchos de estos estudios, se ha evaluado, además, los cambios en la expresión de enzimas antioxidantes, la protección contra el estrés oxidativo y la tasa de crecimiento o muerte en moscas alimentadas con distintas dietas suplementadas con la molécula o extracto de interés. Poder determinar, en un corto plazo y en cientos de individuos a la vez, el efecto de un alimento o ingrediente sobre la esperanza de vida de un organismo es uno de los grandes atributos que destacan a la mosca del vinagre.

Por otra parte, existen múltiples modelos experimentales validados en la literatura, entre los cuales podemos distinguir modelos genéticos (derivados de alguna mutación o sobre expresión génica) y modelos inducibles (por dieta o fármacos). Entre los más estudiados se encuentran los desarrollados para; comportamiento, sueño, memoria, inmunidad, envejecimiento y algunas enfermedades (neurodegenerativas, metabólicas, cáncer, entre otras). En muchos de estos modelos, pueden ser estudiado los determinantes nutricionales y por cierto el efec-

to de moléculas bioactivas presentes en los alimentos. A modo de ejemplo, distintos extractos polifenólicos han sido estudiados sobre modelos de neurodegeneración (Parkinson y Alzheimer). Del mismo modo, distintos formuladores de alimentos que utilizan nanotecnologías han estudiado la estabilidad y biodisponibilidad de sus preparaciones. Específicamente, distintos compuestos administrados como nanoemulsiones o nanoencapsulados en la dieta, son evaluados en modelos de obesidad, diabetes tipo 2 o neuroinflamación, para conocer cómo mejora su bioactividad *in vivo*.

Finalmente, si consideramos la homología estructural y funcional, así como el desarrollo de los distintos modelos que nos permite estudiar *in vivo* el efecto de diversos compuestos incorporados en la dieta, es posible sostener que *Drosophila melanogaster* es un animal versátil y útil para validar potenciales efectos sobre la fisiología humana. La posibilidad de analizar, *in vivo*, en un corto tiempo y a un bajo costo, la respuesta fisiológica a distintas formulaciones ricas en componentes bioactivos, nos ofrece una herramienta de gran valor para la determinación de una potencial funcionalidad y sin duda, nos abre múltiples oportunidades para el desarrollo de soluciones que puede ser trasladadas y validadas en humanos. 

Prof. Nicolás Tobar Bächler,
Doctor en Nutrición y Alimentos
Unidad de Nutrición Básica, INTA,
Universidad de Chile.