



## P-086 - RELACIÓN ENTRE GENES ASOCIADOS A NAFLD Y PERFILES LIPIDÓMICOS ESPECÍFICOS EN SUERO E HÍGADO. ¿NUEVA HERRAMIENTA PRONÓSTICA DE ENFERMEDAD HEPÁTICA EN PACIENTES OBESOS?

Echeveste Varela, Ainhoa<sup>1</sup>; Padilla Otamendi, Miren Josebe<sup>1</sup>; Aguirre Allende, Ignacio<sup>1</sup>; Guerrico Tomé, Leire<sup>1</sup>; Izquierdo Sánchez, Laura<sup>2</sup>; Eizaguirre Letamendia, Emma<sup>1</sup>; Santos Laso, Álvaro<sup>2</sup>; Martí Gelonch, Laura<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Donostia, San Sebastián; <sup>2</sup>Biodonostia Health Research Institute, San Sebastián.

### Resumen

**Introducción:** Nuevas pruebas metabólicas derivadas del suero se han generado para diagnosticar NAFL y NASH en pacientes obesos intervenidos de cirugía bariátrica. Aquí, investigamos: 1) si los individuos obesos que albergan las variantes PNPLA3 p.I148M, TM6SF2 p.E167K, y MBOAT7 p.G17E, asociadas con un mayor riesgo de esteatosis y fibrosis, presentan perfiles lipidómicos específicos tanto en suero como en hígado, y 2) el potencial de firmas lipidómicas particulares para estimar el contenido de grasa hepática.

**Métodos:** La esteatosis hepática se determinó mediante imágenes de resonancia magnética (fracción grasa MRI) y mediante histopatología del tejido hepático obtenido de individuos obesos durante el día de su cirugía bariátrica (n = 114; IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>) en un hospital terciario durante un periodo de 10 años. Se analizó el perfil lipidómico sérico mediante UPLC-MS y se correlacionó una firma específica con el contenido de grasa hepática. Paralelamente, en 225 pacientes obesos se genotipificaron las variantes PNPLA3 p.I148M, TM6SF2 p.E167K y MBOAT7 p.G17E mediante ensayos TaqMan de discriminación alélica. Se midieron los perfiles lipidómicos séricos (n = 225) y hepáticos (n = 53).

**Resultados:** Las variantes PNPLA3 p.I148M, TM6SF2 p.E167K, y MBOAT7 p.G17E se encontraron en el 42%, 10% y 72% de los pacientes, respectivamente. Los pacientes portadores de la variante PNPLA3 p.I148M (en hetero- u homocigosidad) se caracterizaban por niveles reducidos de determinados triglicéridos (p < 0,05) en suero, mientras que el hígado presentaba una acumulación de múltiples di- y triglicéridos (al menos p < 0,05). Los pacientes con la variante TM6SF2 p.E167K mostraron niveles reducidos de ciertas ceramidas, di- y triglicéridos en suero en comparación con los pacientes WT (al menos p < 0,05). Además, los niveles circulantes de glicerofosfolípidos, ceramidas y determinados AF disminuyeron en los pacientes con la variante MBOAT7 p.G17E en comparación con los pacientes WT (al menos p < 0,05). Los pacientes portadores de las 3 variantes (en hetero- u homocigosis) presentaron un perfil lipidómico en suero completamente alterado en comparación con los controles obesos, concretamente una disminución de di-, triglicéridos y AG saturados, mono- y poliinsaturados (al menos p < 0,01). Por otra parte, identificamos 11 lípidos en suero que, dentro de un nuevo algoritmo, se correlacionaban con la fracción grasa de la RM (r = 0,815; r<sup>2</sup> = 0,664; p < 0,001), el grado de esteatosis y la puntuación NAS medida por histopatología.

**Conclusiones:** Los pacientes obesos que albergan variantes genéticas de riesgo para NAFLD/NASH se caracterizan por perfiles lipídicos específicos, que pueden participar en la patogénesis de la enfermedad y representar nuevas herramientas para estimar el pronóstico. También describimos una nueva firma lipídica en suero que permite estimar el contenido de grasa en el hígado de los pacientes obesos, incorporando una herramienta innovadora para monitorizar la acumulación de grasa. Estos hallazgos podrían conformar una herramienta adicional para la selección de pacientes de cara a la cirugía de la obesidad.