



# Endocrinología, Diabetes y Nutrición



## P-094 - VARIACIONES EN LA EXPRESIÓN DE UN ARN LARGO NO CODIFICANTE CONDICIONAN EL RECEPTOR DE ÁCIDOS GRASOS LIBRES FFAR3 Y EL METABOLISMO DE LAS CÉLULAS ADIPOSAS EN SUJETOS OBESOS

J. Latorre Luque<sup>a,2</sup>, N. Oliveras-Cañellas<sup>a,2</sup>, A. Lluch<sup>a,2</sup>, A. Castellanos-Rubio<sup>c,4</sup>, I. Santín<sup>c,4</sup>, J. Fernández-Real<sup>a,2</sup> y F. Ortega<sup>a,2</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Diabetes, Endocrinología y Nutrición (UDEN), Hospital Dr. Josep Trueta, Institut D'investigació Biomèdica De Girona (IDIBGI). <sup>b</sup>CIBER de la Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBEROBN). <sup>c</sup>CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas (CIBERDEM). <sup>d</sup>Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU), Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia.

### Resumen

**Objetivos:** La cirugía bariátrica conlleva la pérdida masiva de grasa corporal y mejora del metabolismo sistémico en pacientes obesos. Con un impacto positivo en la resistencia a la insulina y el perfil inflamatorio, representa un modelo excelente para identificar factores relacionados con los trastornos vinculados a un fenotipo obeso. Estudios pioneros de este equipo de investigación han revelado importantes variaciones en la expresión de ARNs largos no codificantes (lncRNAs) del tejido adiposo. Este trabajo indaga en el rol que uno de ellos ejerce en la célula adiposa y señala su eventual implicación en la fisiopatología de la obesidad.

**Material y métodos:** La identificación de lncRNAs candidatos se realizó mediante el análisis transcriptómico del tejido adiposo de 16 mujeres obesas antes y después de la pérdida ponderal inducida por cirugía bariátrica. Los resultados se validaron mediante PCR a tiempo real en muestras adicionales y estudios transversales (n ~ 200). Se exploró la expresión de dos de estos lncRNAs candidatos en adipocitos aislados *ex vivo* y en células adiposas cultivadas, diferenciadas y tratadas *in vitro*. La modulación efectiva del *linc-GALNTL6-4* (sobreexpresión y silenciamiento), junto con cambios en los perfiles de expresión (microarrays) e hibridación fluorescente del ARN (FISH), se usó para dilucidar el papel de este lncRNA en la biología y fisiopatología del adipocito humano.

**Resultados:** De los 496 lncRNAs que mostraban cambios significativos (*p*-valor ajustado < 0,05) tras la pérdida ponderal, solo el *linc-GALNTL6-4* (~ 2,3 veces más expresado después de la cirugía) y el *linc-NUDT10* (caída del ~ 65%) mostraron diferencias estadísticamente significativas (*p* < 0,0001) en comparaciones pareadas. La exploración de muestras de grasa visceral y subcutánea obtenidas en estudios transversales confirmó la menor presencia del *linc-GALNTL6-4* y la mayor expresión del *linc-NUDT10* en los depósitos adiposos de sujetos obesos. Sin embargo, la expresión de ambos lncRNAs es mayor en adipocitos aislados *ex vivo* y en células adiposas diferenciadas *in vitro*, y disminuye en respuesta a condiciones que alteran el comportamiento de estas células. Análisis computacionales complementarios apuntan una relación entre el *linc-GALNTL6-4* y procesos clave para el metabolismo de los ácidos grasos. Este lncRNA candidato muestra patrones de expresión concordantes con una ubicación nuclear y citoplásmica, y su regulación en adipocitos

humanos conlleva un trastorno en la capacidad de diferenciación y cambios en la expresión de marcadores adipogénicos, incluyendo la expresión del receptor de ácidos grasos de cadena corta *FFAR3*.

**Conclusiones:** Los resultados obtenidos hasta la fecha identifican en el tejido adiposo humano dos lncRNAs estrechamente vinculados al porcentaje de grasa corporal y la mejora metabólica que conlleva una pérdida de peso importante. Destacamos los cambios observados en el linc-GALNTL6-4 por su capacidad de modular funciones clave para las células adiposas.

Agradecimientos: Estudio parcialmente financiado por el ISCIII (PI15/01934, PI18/00550, CP19/00109) y fondos FEDER.