



## P-114 - SU EXPRESIÓN EN TEJIDO ADIPOSO, LAS CONCENTRACIONES CIRCULANTES Y UN POLIMORFISMO GENÉTICO CON IMPACTO ESTRUCTURAL VINCULAN LA OLFACOMEDIN 2 A UN FENOTIPO OBESO

A. Lluch Balaña<sup>a,b</sup>, J. Latorre<sup>a,b</sup>, I. Espadas<sup>c</sup>, J.M. Moreno-Navarrete<sup>a,b</sup>, A. Martín-Montalvo<sup>c</sup>, J.M. Fernández-Real<sup>a,b</sup> y F.J. Ortega<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Diabetes, Endocrinología y Nutrición (UDEN), Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IDIBGI), Girona. <sup>b</sup>CIBER de la Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid. <sup>c</sup>Departamento de Regeneración y Terapia Celular, Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER), Junta de Andalucía-Universidad Pablo de Olavide-Universidad de Sevilla-CSIC, Sevilla.

### Resumen

**Objetivos:** El tejido adiposo es ampliamente reconocido por la secreción de adipocinas, proteínas de señalización de gran importancia e influencia en sitios tan diversos como son el adiposo, cerebro, hígado, músculo y sistema vascular. Como otras proteínas olfactomedina, la Olfactomedin 2 (OLFM2) está implicada en procesos de desarrollo cerebral. De expresión prevalente en neuronas, hallazgos pioneros de este equipo la han ubicado en los depósitos de tejido adiposo, concretamente en el adipocito. Este trabajo indaga en el rol y eventual relevancia de esta molécula en y para la célula adiposa, y señala su implicación en el desarrollo de un fenotipo obeso, haciendo hincapié en el mecanismo de acción.

**Materiales y métodos:** Mediante análisis de cambios genómicos tras la pérdida ponderal inducida por cirugía bariátrica en el tejido adiposo de dieciséis mujeres obesas, identificamos variaciones muy significativas en la expresión de OLFM2. Estos resultados fueron validados mediante PCR a tiempo real en muestras adicionales de adiposo y estudios transversales (n~200). Se exploró la expresión en adipocitos aislados *ex vivo* y células adiposas cultivadas, diferenciadas y tratadas *in vitro*. La modulación efectiva de OLFM2 (sobreexpresión y silenciamiento) en células 3T3-L1, junto con cambios en los perfiles de expresión (microarrays) de adipocitos humanos tratados con RNAs de interferencia se usaron para dilucidar el papel de la OLFM2 en la célula adiposa. En paralelo, se analizaron niveles circulantes (ELISA) y el impacto de un polimorfismo estructural previamente vinculado a la actividad de la proteína (discriminación alélica, n = 1.808).

**Resultados:** Cambios significativos para rs2303100, que codifica un cambio de arginina a glutamina (c.317G→A; R106Q), vinculan la genética de la OLFM2 a un fenotipo obeso. También las concentraciones circulantes vinculan su presencia plasmática en función del porcentaje de grasa. En cohortes independientes estudiadas transversalmente, confirmamos mayor expresión de OLFM2 a nivel visceral y subcutáneo en mujeres no obesas (IMC < 30 kg/m<sup>2</sup>), en relación con la expresión relativa en hombres no obesos y sujetos de ambos sexos obesos (un 30-40% menos). Estos cambios están vinculados al sexo (dimorfismo sexual) y la edad, y condicionados por la expresión

predominante de *OLFM2* en los adipocitos, según nuestras observaciones *in vitro* y *ex vivo*. Además, la expresión de *OLFM2* en adipocitos está fuertemente condicionada por los estrógenos (tratamientos 17 $\beta$ -estradiol) y comprometida ante el estímulo pro-inflamatorio del medio de macrófagos condicionado con lipopolisacárido bacteriano. Desde un punto de vista mecanístico, la pérdida de función de *OLFM2* provoca la desregulación de genes intrínsecamente relacionados con ciclo celular, inflamación y otros procesos cardinales para el buen funcionamiento de los depósitos adiposos.

**Conclusiones:** Estos hallazgos pioneros identifican la *OLFM2* como una molécula de señalización presente en las células preferentes del tejido adiposo y con función estructural vital para el buen funcionamiento de los depósitos de grasa.