



## O-017 - PERFIL DE LA HISTONA H3K4ME3 EN TEJIDO ADIPOSO Y SU RELACIÓN CON LA FISIOPATOLOGÍA DE LA OBESIDAD

D. Castellano Castillo<sup>a</sup>, B. Ramos Molina<sup>a</sup>, W. Oliva Olivera<sup>a</sup>, I. Moreno Indias<sup>a</sup>, F.J. Tinahones<sup>a</sup>, M.I. Queipo Ortuño<sup>b</sup> y F. Cardona<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición, Hospital Virgen de la Victoria, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Universidad de Málaga, Málaga. Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición, CIBERobn, Madrid. <sup>b</sup>Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición; Unidad de Gestión Clínica de Oncología Médica, Hospital Virgen de la Victoria, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Universidad de Málaga, Málaga. Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición, CIBERobn, Madrid.

### Resumen

**Introducción:** El tejido adiposo está considerado un importante tejido metabólico. La epigenética comprende factores reguladores heredables que regulan la expresión génica y la estructura cromática, que determinan el destino celular y permiten la adaptación celular a distintos factores ambientales (nutrición, estilo de vida, estado energético celular etc.). Estos mecanismos pueden darse mediante modificación del DNA (5 mC) o mediante modificación de histonas. Ya que la obesidad tiene un fuerte componente ambiental, la epigenética puede jugar un papel importante en su desarrollo y etiología. En este trabajo aplicamos la técnica de inmunoprecipitación de cromatina (ChIP) para estudiar por primera vez el perfil de H3K4me3 (apertura cromática) en tejido adiposo humano en una cohorte de no obesos y obesos.

**Material y métodos:** Los pacientes fueron agrupados en: No obesos (NoOb, IMC < 30, n = 4); Obesos (Ob, IMC ≥ 30, n = 8). Las muestras de tejido adiposo visceral fueron fijadas en 0,5% de formaldehído y homogeneizadas. A continuación se fragmentó la cromatina y se realizó ChIP usando anticuerpos anti-H3K4me3 específicos ligados a bolas magnéticas. El DNA inmunoprecipitado fue sometido a secuenciación de alto rendimiento. Los datos fueron analizados para obtener el perfil consenso en tejido adiposo y para comparar el enriquecimiento de la marca entre grupos.

**Resultados:** Un total de 33.023 picos de H3K4me3 fueron obtenidos en tejido adiposo, de los cuales más del 60% se localizaron en zonas promotoras. El análisis de enriquecimiento de rutas mostró 73 rutas enriquecidas entre las que se incluyen la ruta de señalización mediada por receptores de tirosina-quinasa, metabolismo de carbohidratos, señalización mediada por PIP3/AKT, autofagia, respuesta a estrés de retículo endoplasmático, señalización mediada por TNF, señalización mediada por WNT, entre otras. Cuando los datos fueron analizados por grupos, 26.079 y 20.906 picos fueron detectados en Ob y NoOb, respectivamente, de los cuales un 71% y un 82% fueron localizados en zonas promotoras. Cuando se compararon ambos sets, se observaron 22 rutas enriquecidas en Ob respecto NoOb, entre las que se incluyeron la ruta de señalización mediada por receptores de tirosina-quinasa, integración del metabolismo energético, organización de la matriz extracelular,

síntesis de colágeno, señales mediadas por NCAM o receptores de la familia de las secretinas.

**Conclusiones:** En tejido adiposo la marca epigenética H3K4me3 se encuentra principalmente localizada en genes que pueden estar relacionados con la fisiología del tejido adiposo. Además, en condiciones de obesidad existe un enriquecimiento de esta marca en genes relacionados con rutas que pueden interferir con la señalización de la insulina o con la fibrosis del tejido adiposo.