



18 - LA PÉRDIDA DE PESO Y LA CETOSIS NUTRICIONAL INDUCIDAS POR UNA VLCKD REVIERTEN LA METILACIÓN ABERRANTE DEL GEN ABCG1 EN LEUCOCITOS DE PERSONAS CON OBESIDAD

A.G. Izquierdo¹, P.M. Lorenzo¹, D. Primo², I. Sajoux³, F.F. Casanueva⁴, D. de Luis² y A.B. Crujeiras¹

¹Grupo de Epigenómica en Endocrinología y Nutrición, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela. ²Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición, Facultad de Medicina y Departamento de Endocrinología e Investigación, Hospital Clínico Universitario, Valladolid. ³Departamento Médico Grupo Pronokal, Barcelona. ⁴Grupo de Endocrinología Molecular y Celular, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela.

Resumen

Introducción: El gen *ABCG1* ha emergido como potencial biomarcador y nuevo objetivo terapéutico en el manejo de la obesidad. Su desregulación génica, sujeta a mecanismos epigenéticos, se relaciona con un mayor incremento de masa grasa y peso. Dado que hemos demostrado que los efectos beneficiosos de una terapia con dieta cetogénica muy baja en calorías (VLCKD) revierten el metiloma asociado a la obesidad, objetivamos evaluar si una VLCKD es capaz de modular la metilación del *ABCG1* en leucocitos de sangre humana.

Métodos: La metilación global del *ABCG1* se evaluó a partir de *microarrays* (Illumina) en pacientes con obesidad ($n = 24$) e individuos normopeso ($n = 20$) y en pacientes con obesidad ($n = 10$) siguiendo una VLCKD. Los datos se correlacionaron con parámetros antropométricos y se analizaron en una cohorte independiente mediante pirosecuenciación.

Resultados: Los niveles de metilación del *ABCG1* fueron mayores en pacientes con obesidad que en voluntarios normopeso. El sitio cg06500161 fue uno de más representativos ($p < 0,0001$), cuya metilación mostró una correlación positiva con el IMC ($r = 0,91$, $p < 0,001$). En pacientes con obesidad, los niveles de metilación de *ABCG1* disminuyeron significativamente tras la VLCKD, efecto que se observó desde el punto de máxima cetosis. La metilación del sitio cg06500161 fue posteriormente validada en una cohorte de individuos independiente.

Conclusiones: El incremento en la metilación del gen *ABCG1* en obesidad es capaz de revertirse después de una VLCKD, efecto que podría ser inducido por la cetosis nutricional de forma sinérgica con la pérdida de peso. Estos resultados ponen de manifiesto la importancia de la metilación del *ABCG1* en la fisiopatología de las enfermedades metabólicas, postulándolo como diana terapéutica prometedora. Son necesarios más estudios para explorar el espectro completo de la regulación epigenética del gen *ABCG1*, de gran aplicabilidad en la medicina personalizada.

Financiación: ISCIII, cofinanciado por FEDER, y FIDIS.