



28 - INFLUENCIA DE LA OBESIDAD EN EL MIRNOMA: MIR-4454, UN REGULADOR ESPECÍFICO EN LA RESPUESTA A INSULINA MEDIANTE LA MODULACIÓN DEL SPLICING EN PRÓSTATA

V. Herrero-Aguayo^{1,2,3}, J.M. Jiménez-Vacas^{1,2,3}, P. Saéz-Martínez^{1,2,3}, J.L. López-Cánovas^{1,2,3}, L. Garrido-Sánchez^{3,4}, M. Macías-González^{3,4}, J. López-Miranda^{1,5}, J.P. Castaño^{1,2,3}, M.D. Gahete^{1,2,3} y R.M. Luque^{1,2,3}

¹Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC)/Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.²Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología. Universidad de Córdoba.³Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERobn). Madrid.⁴Unidad de Gestión Clínica y Endocrinología y Nutrición. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA). Complejo Hospitalario de Málaga (Virgen de la Victoria). Universidad de Málaga.⁵Unidad de Lípidos y Aterosclerosis. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Resumen

Introducción: La obesidad es una enfermedad endocrino-metabólica asociada a graves comorbilidades, incluida la diabetes tipo 2 y el cáncer, en la cual los miRNAs podrían presentar un papel crucial como biomarcadores y dianas terapéuticas. El objetivo de este estudio fue explorar la desregulación del patrón de miRNAs circulantes en obesidad y su posible papel fisiopatológico.

Métodos: Se realizó un array del miRNoma (Affymetrix) en muestras de plasma de pacientes con normopeso ($n = 4$ /IMC 25) y obesos ($n = 4$ /IMC > 30) y los principales cambios se validaron en otras dos cohortes independientes ($n = 221$ pacientes con normopeso/sobrepeso/obesos; $n = 18$ pacientes controles y sometidos a cirugía bariátrica). Se realizaron aproximaciones *in silico* e *in vitro* en muestras humanas y líneas celulares de próstata (RWPE-1) e hígado (HEPG2).

Resultados: El array mostró la alteración de 26 miRNAs en plasma de pacientes obesos vs controles. La elevación de los niveles del miR-4454 en obesidad fue corroborada en las cohortes de validación, y estaban asociados con insulino-resistencia (niveles de insulina y HOMA-IR) y se revertían tras cirugía bariátrica. Predicciones *in silico* sugieren un papel de miR-4454 en la señalización por insulina y en el proceso de splicing. miR-4454 presenta alta expresión en próstata e hígado y sus niveles aumentan en células RWPE-1/HEPG2 en respuesta a insulina. Su sobreexpresión *in vitro* disminuye los niveles de INSR/GLUT4, reduce la actividad de AMPK/AKT/ERK, y altera la expresión de importantes factores de splicing (ESRP1/ESRP2/RBM45/RNU2) y variantes de splicing del INSR.

Conclusiones: Existe una importante desregulación del patrón de miRNAs circulantes en obesidad, entre ellos miR-4454, que se encuentra elevado y asociado con parámetros clínicos clave, y ejerce un papel regulador en la respuesta celular a insulina, a través de la modulación del proceso de splicing.

Agradecimientos: ISCIII (PI16-00264/PI17-02287), MINECO (PID2019-105564RB-I00/FPU16-06190/FPU17-00263), JdA (BIO-0139) y CIBERobn.