



## 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<sup>1,2,3</sup>, J.M. Jiménez-Vacas<sup>1,2,3</sup>, P. Saéz-Martínez<sup>1,2,3</sup>, J.L. López-Cánovas<sup>1,2,3</sup>, L. Garrido-Sánchez<sup>3,4</sup>, M. Macías-González<sup>3,4</sup>, J. López-Miranda<sup>1,5</sup>, J.P. Castaño<sup>1,2,3</sup>, M.D. Gahete<sup>1,2,3</sup> y R.M. Luque<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC)/Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.<sup>2</sup>Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología. Universidad de Córdoba.<sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn). Madrid.<sup>4</sup>Unidad 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.<sup>5</sup>Unidad 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 ( $n = 4/\text{IMC } 25$ ) y obesos ( $n = 4/\text{IMC} > 30$ ) 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.