

Los microRNA: nuevos actores en la obesidad

Lilian Heredia-Melo,* Carlos A Castañón-Sánchez,† Laurence A Marchat*

RESUMEN

La obesidad y las enfermedades asociadas a ella representan un grave problema de salud a nivel mundial. Además de las dietas restringidas en calorías, los cambios en el estilo de vida y las terapias médicas, la cirugía bariátrica es el tratamiento recomendado para las personas con obesidad mórbida. La identificación de los mecanismos moleculares subyacentes a este desorden metabólico mostró la importancia de la regulación epigenética. En particular, los microRNA son pequeñas moléculas de RNA no codificantes que regulan la expresión génica a través de la inhibición de RNA mensajeros específicos mediante degradación o represión traduccional. Se ha demostrado que los microRNA desempeñan un papel regulador importante en una variedad de procesos biológicos relacionados con la obesidad, como la diferenciación del adipocito, integración metabólica o resistencia a la insulina, entre otros. En esta revisión describimos la identificación y el papel de algunos microRNA en la obesidad y las enfermedades metabólicas relacionadas. También presentamos datos sobre el efecto regulador de la cirugía bariátrica en estas moléculas, lo que puede explicar los cambios físicos y bioquímicos observados en el paciente. Este conocimiento pone de relieve el potencial de los microRNA como biomarcadores de la obesidad.

Palabras clave: Obesidad, microRNA, epigenética, cirugía bariátrica.

ABSTRACT

Obesity and associated diseases represent a major public health problem worldwide. In addition to restricted diets, lifestyle changes and medical therapies, bariatric surgery is the recommended treatment for people with morbid obesity. The identification of the molecular mechanisms underlying this metabolic disorder showed the relevance of epigenetic regulation. Notably, microRNAs are small non-coding RNA molecules that regulate gene expression by targeting messenger RNA for degradation or translational repression. They have been shown to play important regulatory roles in a variety of biological processes related to obesity, including adipocyte differentiation, metabolic integration, and insulin resistance, among others. In this review, we describe the identification and role of selected microRNAs in obesity and related metabolic diseases. We also present some data about the regulatory effect of bariatric surgery on these molecules, which can support the physical and biochemical changes observed in the patient. This knowledge highlights the potential of microRNAs as biomarkers for obesity.

Key words: Obesity, microRNA, epigenetics, bariatric surgery.

Recibido para publicación: 01 septiembre 2015. **Aceptado para publicación:** 20 noviembre 2015.

* Postgrado Institucional de Biomedicina Molecular, Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía del Instituto Politécnico Nacional, México DF, México.

† Subdirección de Enseñanza e Investigación, Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca, Oaxaca, México.

Correspondencia:

Laurence A Marchat

Sección de Estudios de Postgrado e Investigación, Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía del IPN.

Guillermo Massieu Helguera Núm. 259,

Fracc. La Escalera Ticomán, 07320 México, D.F.

Tel: (52 55) 5729 6300, ext. 55543

E-mail: lmarchat@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La obesidad, determinada por un índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m², es un desorden metabólico caracterizado por un desequilibrio entre el consumo y el gasto energético, lo cual conlleva a un aumento del tejido adiposo y del peso corporal. El aumento de la adipogénesis genera una inflamación de bajo grado y una desregulación de la secreción de adipocinas (adiponectina, leptina, resistina y otras citocinas proinflamatorias), lo que promueve la acumulación de triglicéridos en el hígado y tejido adiposo, intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina, contribuyendo al desarrollo del síndrome metabólico.¹ En la última década, la creciente urbanización y el desarrollo económico han producido cambios en los estilos de vida de la población mundial, con modificaciones en la dieta y la actividad física, contribuyendo así al aumento de la prevalencia de la obesidad en todos los grupos de edad y estratos socioeconómicos. A nivel mundial, más de 1,900 millones de adultos mayores de 18 años tienen sobrepeso; de ellos, más de 600 millones son obesos.² En México, el 70% de la población adulta tiene sobrepeso y obesidad, lo que representa 48.6 millones de mexicanos. Esta epidemia de obesidad favorece el desarrollo de enfermedades degenerativas como las cardiovasculares, la diabetes mellitus tipo 2 y el cáncer, que son las principales causas de muerte en la población mexicana adulta.³

El tratamiento de la obesidad está basado principalmente en la reducción de la ingesta calórica mediante dietas, la promoción del ejercicio físico y el uso de medicamentos. Sin embargo, en los casos extremos de obesidad mórbida (IMC > 40 kg/m²), es necesario recurrir a la cirugía bariátrica. Una de las técnicas más utilizadas es el *bypass* gástrico (cirugía de derivación gástrica o *Roux en Y*); es un procedimiento de tipo mixto, restrictivo y malabsortivo que permite mantener a largo plazo la pérdida de peso al regular el hambre y la saciedad, aumentar el gasto energético y controlar la diabetes.^{4,5} Estos efectos se deben a modificaciones en los nutrientes ingeridos y el flujo biliar, cambios en las hormonas entéricas y la microbiota intestinal, así como una modulación de los endocannabinoides.⁶⁻⁹

Diversos factores son los que promueven la obesidad. Algunos de ellos son socioeconómicos, psicológicos y conductuales. Los factores genéticos son también de suma importancia cuando se trata de investigar, entender y tratar la obesidad. No obstante, poco se sabe acerca de los mecanismos moleculares involucrados. Se ha demostrado la importancia de polimorfismos genéticos que afectan la expresión de algunas proteínas claves en las vías bioquímicas asociadas a la homeostasis energética y regulación

del peso corporal. Recientemente, se ha evidenciado que la desregulación de la homeostasis energética está asociada a alteraciones en mecanismos epigenéticos que pueden ser regulados durante el control de la obesidad.

REGULACIÓN EPIGENÉTICA MEDIADA POR LOS MICRORNA

La epigenética se define como el estudio de los cambios heredables en la expresión génica que ocurren en ausencia de cambios en la secuencia de ácido desoxirribonucleico (DNA por sus siglas en inglés).¹⁰ Es un sistema complejo que permite utilizar selectivamente la información genética almacenada en el DNA de las células, activando y desactivando ciertos genes. La regulación epigenética actúa como un proceso intermediario de regulación y adaptación génica frente a estímulos intra- y extracelulares, es decir, bajo mecanismos dinámicos de regulación. Dentro de los principales mecanismos epigenéticos que regulan la expresión génica destacan los microRNA (del inglés *Ribonucleic Acid*).¹¹

Los microRNA (miRNA) son pequeños RNA monocatenarios no codificantes de 21 a 25 nucleótidos (nt). Típicamente, la biogénesis de un miRNA ocurre en el núcleo a partir de genes que se localizan en exones regiones 5' o 3' no traducidas, o regiones intergénicas. Dependiendo de su ubicación y orientación, los miRNA pueden ser co-transcritos por la RNA polimerasa II como parte del RNA mensajero (RNAm) del gen hospedero o bien a partir de un promotor específico. Se produce un transcrito largo precursor conocido como miRNA primario (*pri-miRNA*) (*Figura 1, parte superior*). Dicho *pri-miRNA* mide al menos 100 nt de largo; está constituido por una o varias estructuras de doble cadena, así como extremos 3' y 5' de una sola cadena, formando una estructura de tipo tallo-burbuja.¹² El *pri-miRNA* es cortado por un complejo microprocesador que incluye a Drosha, una enzima de la familia de RNAsa III y DGCR8 (región del gen crítica del síndrome DiGeorge 8), una proteína que contiene dos dominios de unión a RNA de doble cadena (dsRNA).¹³ DGCR8 reconoce el *pri-miRNA* y permite que Drosha realice el corte de ~11 pares de bases, formando un miRNA precursor (*pre-miRNA*) de ~60-70 nt. Dicho producto se asocia con los transportadores exportina-5 y RanGTP para ser trasladado al citoplasma, en donde la endorribonucleasa Dicer, en conjunto con la proteína TAR de unión a RNA (TRBP por las siglas en inglés), eliminan las secuencias que forman la burbuja para generar un duplex miRNA/miRNA* de 21-25 nt que presenta dos nucleótidos libres en cada extremo 3' y un grupo fosfato en cada extremo 5'.¹⁴ Posteriormente, se reclutan las proteínas Argonauta (AGO2) y GW182 para

formar el complejo de carga a RISC (del inglés *RNA-Inducing Silencing Complex*). Una vez que la hélice del dsRNA es presentada a AGO2, el extremo 3' y el grupo fosfato 5' de una de las hebras se unen a los dominios PAZ y MID de las proteínas, respectivamente, para formar el RISC. Este proceso coincide con el paso de selección de la cadena de RNA conocida como «cadena guía» del miRNA, que es llevada por la proteína AGO2 al RNAm blanco. La otra hebra, denominada «cadena pasajera», es liberada.¹⁵

El miRNA reconoce su RNAm blanco mediante la complementariedad de secuencia, provocando una represión traduccional (Figura 1, parte inferior). La secuencia responsable del reconocimiento del RNAm blanco se localiza

en el extremo 5' del miRNA, de las bases 2 a 8, y se conoce como la «secuencia semilla». El grado de interacción influye en el modo de silenciamiento. Si la complementariedad entre ambas secuencias es perfecta o cercana al 100%, el complejo RISC fomenta el reclutamiento de las proteínas de desadenilación para iniciar la degradación del RNAm. Si la complementariedad entre la secuencia semilla del miRNA y su RNAm blanco es incompleta, el complejo RISC inhibe la traducción del transcrito bloqueando la iniciación o elongación de la traducción, inhibiendo el factor eucariótico de elongación o causando un estancamiento del ribosoma, respectivamente. En ambos casos, los complejos miRNA-RNAm están llevados a estructuras citoplásmicas

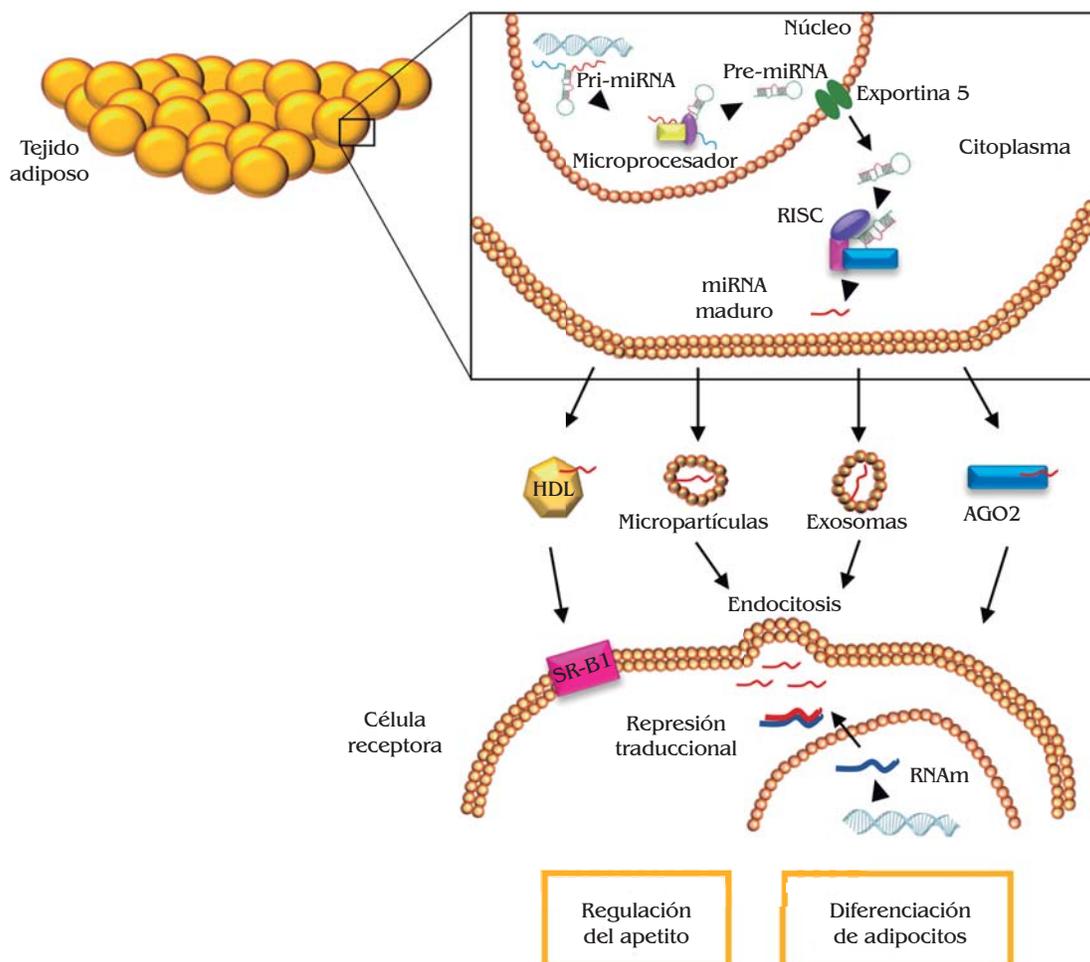


Figura 1. Papel de los miRNA sintetizados en el tejido adiposo en la obesidad. El pri-miRNA transcrito por la RNA polimerasa II en el núcleo del adipocito es procesado por el complejo microprocesador formado por Drosha y DGCR8. Es convertido a un pre-miRNA que es trasladado al citoplasma por los transportadores exportina-5 y RanGTP. En el citoplasma, Dicer y TAR contribuyen a la formación del dúplex miRNA/miRNA* que se asocia al RISC para la selección de la «cadena guía» del miRNA. Ésta es llevada al RNAm blanco en la misma célula por la proteína AGO2. También puede ser transportada en pequeñas vesículas o acoplada a HDL hacia el RNAm en otro órgano. La interacción miRNA-RNAm blanco provoca la represión traduccional de genes importantes en la obesidad, contribuyendo a la regulación del apetito y la diferenciación de adipocitos, entre otros.

llamadas «cuerpos de procesamiento» (*P-bodies* en inglés) para que los transcritos puedan ser degradados o almacenados, dando como resultado una inhibición de la expresión del gen correspondiente.¹⁶ Debido a que la secuencia que determina la complementariedad entre el miRNA y el RNAm es relativamente corta, las posibilidades de interacción entre ambos tipos de moléculas son muy grandes. Los análisis *in silico* predicen que un solo miRNA puede regular alrededor de 200 diferentes transcritos que pueden funcionar en diferentes vías celulares, y un mismo RNAm puede ser regulado por múltiples miRNA.^{17,18} Actualmente se estima que el 30% de todos los genes humanos son regulados por mecanismos dependientes de miRNA, lo que hace de los miRNA unos reguladores negativos de la expresión génica particularmente importantes en el desarrollo y las enfermedades humanas.¹⁹

Los miRNA no son solamente moléculas intracelulares; han sido detectados en varios fluidos corporales como suero, plasma, saliva, orina y leche materna.²⁰ Están protegidos de la degradación por RNasas debido a que están contenidos en pequeñas vesículas (exosomas, micropartículas, entre otras), empaquetados dentro de HDL y asociados a proteínas de unión al RNA tales como AGO2 (*Figura 1, parte central*).²¹⁻²³ Las funciones fisiológicas de los miRNA extracelulares dependen de su origen celular, la migración y diferenciación celular, así como otros aspectos de la comunicación entre células.^{20,24} Los niveles de miRNA circulantes son muy estables, reproducibles y coherentes entre los individuos, por lo que representan biomarcadores particularmente interesantes para el diagnóstico y la caracterización de las patologías humanas.

MICRORNA Y OBESIDAD

Desde su descubrimiento en 1993, los miRNA han sido extensamente estudiados tanto en modelos *in vitro* como *in vivo*. Los miRNA están involucrados en numerosos procesos celulares a través del control de la disponibilidad del RNAm y, por lo tanto, de la síntesis de las proteínas correspondientes. Su biogénesis está bajo estricto control temporal y espacial, y su desregulación se asocia con muchas enfermedades humanas. Particularmente, se ha demostrado que los miRNA juegan un papel esencial en la diferenciación de adipocitos, la integración metabólica, el metabolismo lipídico, la resistencia a la insulina y la regulación del apetito, por lo que la desregulación de su expresión en el tejido adiposo y otros tejidos contribuye al desarrollo de la obesidad y las patologías asociadas (*Figura 1*).^{25,26} Además, los miRNA circulantes que favorecen la comunicación entre los tejidos también podrían ser significativos.²⁷

Debido a la relevancia del tejido adiposo en la regulación de la homeostasis energética, algunos grupos de investigación se han enfocado en caracterizar el perfil de los miRNA expresados (microRNoma) en el tejido adiposo de pacientes con obesidad (*Cuadro 1*). Dentro de los primeros trabajos, podemos mencionar el de Klötting y colaboradores, en donde se evidenció que los mismos 106 miRNA se expresan en tejido adiposo omental y subcutáneo de individuos con obesidad, lo que sugiere un origen común para el desarrollo de ambos tejidos. Sin embargo, se detectaron diferencias en los niveles de expresión de 16 miRNA. De manera interesante, la expresión de miR-17-5p, miR-132, miR-99a, miR-134, miR-181a, miR-145 y miR-197 fue asociada a parámetros metabólicos claves en la obesidad y el metabolismo de la glucosa, tales como el área de grasa visceral, HbA1c, glucosa plasmática y niveles circulantes de leptina, adiponectina e interleucina-6.²⁸ Por otra parte, Ortega y su grupo evidenciaron la expresión diferencial de 50 miRNA en tejido adiposo subcutáneo de mujeres con obesidad. Particularmente, la expresión de miR-185, miR-139-5p, miR-484 y miR-130b fue disminuida en sujetos obesos sin diabetes versus sujetos con peso normal, mientras que la expresión de miR-99a, miR-1229, miR-125b, miR-221 y miR-199a-5p fue aumentada. Por otro lado, la expresión de miR-K12-7, miR-484 y miR-130b fue disminuida, mientras que la de miR-1229, miR-199a-5p, miR-221 y miR-125b fue incrementada en sujetos obesos con diabetes versus sujetos no obesos. Finalmente, miR-30a* fue el único miRNA diferencial al comparar a las pacientes obesas con y sin diabetes. De manera interesante, la mayoría de estos cambios también se evidenciaron durante la adipogénesis *in vitro*; además, correlacionaron con la expresión de factores lipogénicos clave, como son FAS (del inglés *Fatty Acid Synthase*), ACC (*Acetyl-Coenzyme A Carboxylase Alpha*), FABP4 (*Fatty Acid Binding Protein 4*), PPAR γ (*Peroxisome Proliferator-activated Receptor Gamma*), adiponectina y RBP4 (*Retinol Binding Protein 4*), confirmando la relevancia funcional de los miRNA en la obesidad y sus complicaciones.²⁹ Por otra parte, la expresión ectópica del miR-221 en preadipocitos humanos indujo un aumento en la expresión de proteínas involucradas en el metabolismo lipídico, de la misma manera que la activación del PPAR. Además, se observó una disminución en la expresión del receptor 1 de adiponectina (ADIPOR1) y del factor de transcripción ETS1 (del inglés *V-Ets Erythroblastosis Virus E26 Oncogene Homolog 1*). La vía de señalización de la adiponectina favorece la sensibilidad a la insulina, mientras que ETS1 es importante para la angiogénesis. Estos datos corroboran que la sobreexpresión de miR-221 en el tejido adiposo subcutáneo contribuye al desarrollo de la resistencia a la insulina, que está típicamente asociada a la obesidad, a

través de la modulación de la vía de señalización de PPAR y la inhibición de ADIPOR1 y ETS1.³⁰

De manera interesante, los miRNA circulantes también varían con el desarrollo de la obesidad y enfermedades asociadas. Uno de los primeros estudios al respecto es el de Chen y colegas, quienes demostraron que el perfil de miRNA circulantes de pacientes diabéticos es diferente al de individuos sanos.³¹ En un estudio reciente, se comparó la expresión de miRNA en sueros de sujetos con síndrome metabólico versus personas con solamente una de las patologías (diabetes, hipercolesterolemia o hipertensión), y se evidenció que los niveles altos de miR-197, miR-23 y miR-509-5p están asociados al índice de masa corporal, mientras que miR-130a y miR-195 correlacionan con la presión sanguínea. Los blancos predichos de estos miRNA participan en el metabolismo de esfingolípidos y ácidos grasos de acuerdo con su rol en la comunicación intercelular.³²

Por otra parte, sujetos con síndrome metabólico también presentan niveles circulantes elevados de let-7g y miR-221, dos miRNA relacionados con el metabolismo de la glucosa. Particularmente, existe una expresión diferencial de estos miRNA de acuerdo con el género, ya que la sobreexpresión de let-7g está asociada a la disminución del colesterol HDL y la presión sanguínea sólo en mujeres.³³

Recientemente, Ortega y su equipo reportaron la primera huella de miRNA circulantes en pacientes con obesidad severa, caracterizada por la sobreexpresión de miR-140-5p, miR-142-3p y miR-222, y la disminución de la expresión de miR-532-5p, miR-125b, miR-130b, miR-221, miR-15a, miR-423-5p y miR-520c-3p. Estos cambios fueron asociados a la masa grasa. Además, tres de estos miRNA (los miR-15a, miR-520c-3p y miR-423-5p) fueron específicos de los individuos masculinos con obesidad mórbida. Los niveles circulantes de LIFR (del inglés *Leukemia Inhibitory Factor*

Cuadro I. Principales miRNA modulados en obesidad, su gen blanco y funcionalidad.

<i>miRNA incrementados en obesidad</i>		
<i>miRNA</i>	<i>Gen blanco</i>	<i>Función asociada</i>
miR-99a	IGF1R, MTOR	Regula la actividad mitogénica y supervivencia celular
miR-1229	HIST1H3A, TIA1	Apoptosis
miR-125b	EIF4EBP1	Promueve la traducción
miR-221	Familia BCL	Homeostasis de la glucosa
miR-24	CDK4, CCNA2	Ciclo celular
miR-199a-5	IKBKB	Respuesta inmune
miR-222	STAT5A, CDKN1B	Secreción de insulina
miR-138	IGF1R	Adipogénesis y función pancreática
miR-376a		
miR-140-5p	HDAC4, ADCY9	Ciclo celular, transcripción
miR-142-3p		
miR-146a/b	CXCR4, TLR2	Movilización hematopoyética
miR-411	ASS1	Síntesis de aminoácidos
miR-223	MEF2C	Desarrollo vascular, eritropoyesis
Let-7	TGFBR1, BDNF	Homeostasis de la glucosa
<i>miRNA disminuidos en obesidad</i>		
<i>miRNA</i>	<i>Gen blanco</i>	<i>Función asociada</i>
miR-185	RHOA, CD42	Morfología, migración, endocitosis y ciclo celular
miR-139-5p	IGF1R	Adipogénesis, gluconeogénesis
miR-484	FIS1	Actividad mitocondrial
miR-130b	PPARG	Metabolismo de la glucosa y ácidos grasos
miR-15b	BCL2	Adipogénesis, apoptosis
miR-532-5p	RUNX3, EIF4EBP1	Adipogénesis, diferenciación mesenquimal
miR-125b		
miR-423-5p	RABAC1	Transporte de lípidos y ciclo celular
miR-520c-3p	MTOR, SIRT1	Metabolismo de la insulina
miR-155		

Los genes blancos indicados corresponden a blancos validados en humanos de acuerdo con la base de datos miTarBase (<http://mirtarbase.mbc.nctu.edu.tw/>). Los miRNA mostrados en letras azules negritas indican aquellos que disminuyeron en pacientes tratados con cirugía bariátrica.

Receptor) y *TGFR (Transforming Growth Factor Receptor)*, ambos blancos moleculares predichos de miR-140-5p, miR-142-3p, miR-15a, y miR-520c-3p, fueron modulados, confirmando la relevancia de los miRNA circulantes en los eventos asociados a obesidad.³⁴ En otro estudio, se comparó el microRNoma en suero de sujetos con obesidad, enfermos diabéticos con peso normal y personas con obesidad y diabetes.³⁵ De manera interesante, los pacientes obesos presentaron un perfil sérico de miRNA específico. La validación por RT-qPCR confirmó que el aumento de miR-138 y miR-376a, y la disminución de miR-15b están asociados a la obesidad, indicando que estos tres miRNA son marcadores séricos predictivos de esta patología. MiR-138 y miR-15b han sido previamente relacionados con eventos moleculares de la adipogénesis y la regeneración pancreática; el papel de miR-376a en la inhibición de la proliferación celular y promoción de la apoptosis podría permitir el control del número de adipocitos en esta condición patológica.

MICRORNA MODULADOS DESPUÉS DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA

Hasta donde sabemos, existen muy pocos estudios sobre los cambios en la expresión de miRNA asociados a la obesidad y sus comorbilidades después de la cirugía bariátrica (*Cuadro I*). El análisis del microRNoma del tejido adiposo de mujeres sometidas a *bypass* gástrico reveló cambios en la expresión de 15 miRNA. De manera interesante, éstos correlacionaron con modificaciones en la expresión de los genes blanco que regulan el ciclo celular, el desarrollo, el metabolismo de lípidos y la respuesta inflamatoria en pacientes obesos. Particularmente, se observó la disminución de la expresión de miR-155 y miR-221, dos miRNA inducidos en el tejido adiposo de individuos obesos. Esto podría resultar en la modulación de la expresión de PIK3R1 (del inglés *Phosphoinositide-3-Kinase, regulatory subunit 1 [Alpha]*) y CBL (*Casitas B-lineage Lymphoma*), dos blancos moleculares predichos para estos miRNA que están relacionados con la vía de la insulina. Estos resultados indican que la regulación de la expresión de los miRNA podría contribuir a ajustar los procesos alterados en el tejido adiposo de los sujetos con obesidad extrema, incluyendo la resistencia a la insulina y la inflamación, durante la pérdida de peso inducida por la cirugía bariátrica.³⁶ En otro estudio, Ortega y colaboradores mostraron que 12 de los 147 miRNA desregulados en los adipocitos y los macrófagos en condiciones proinflamatorias también presentan cambios en su expresión en el tejido adiposo dos años después de la cirugía. Particularmente, la expresión de los miRNA estimulados *in vitro* por la inflamación (miR-146b, miR-376c, miR-411, miR-221, miR-222, miR-

155, miR-223, miR-19a/b, miR-146a, miR-155 y miR-19a) disminuye con la pérdida de peso y la reducción de la inflamación. En especial, la disminución de la expresión de miR-222 y miR-155 en tejido adiposo podría contribuir a mejorar la sensibilidad a la insulina a través de la modulación de sus genes blancos, entre los cuales destacan la proteína c-CBL, PI3KR1 y SOCS1 (*Suppressor of Cytokine Signaling 1*), que participan en la vía de la insulina.³⁷

La pérdida de peso observada después de la cirugía bariátrica no sólo afecta la expresión de miRNA en tejido, sino también los niveles de miRNA circulantes. Así, se observó una disminución en los niveles circulantes de miR-140-5p, miR-122, miR-193a-5p y miR-16-1, y un aumento en las concentraciones de miR-221 y miR-199a-3p un año después de la cirugía. De manera interesante, hubo una reducción del 94.7% para el miR-122 circulante. Cabe notar que algunos de estos miRNA regulan genes asociados a la obesidad. Por ejemplo, la expresión de miR-140-5p correlaciona con los niveles de LIFR, uno de sus blancos moleculares, que participa en vías relacionadas con la regulación del peso corporal. Por ello, la modulación de los miRNA en suero podría representar un mecanismo relevante para explicar los efectos de la cirugía en pacientes obesos.³⁴ Esta observación fue confirmada por el reciente reporte de Lirun y su grupo, en el cual evidenciaron que los niveles de miRNA circulantes fueron modificados en individuos diabéticos obesos apenas tres meses después de la cirugía bariátrica. En todos los sujetos, la disminución de la resistencia a la insulina fue asociada a una baja en la expresión de let-7, miR-24, miR-24-23a/b, miR-24-93, miR-24-26a, miR-24-151-3p, miR-24-425, miR-24-151-5p, miR-24-146a y miR-24-103a, mientras que hubo un aumento en los niveles de miR-4787-5p y miR-24-1281. Algunos miRNA fueron modulados solamente en las personas más obesas (miR-191, miR-4485, miR-4497, miR-4508, miR-4530, miR-1825, y miR-486-5). De manera interesante, los mayores cambios se observaron en un grupo de miRNA específicamente modulados en los enfermos menos obesos (miR-16, miR-17, miR-19b, miR-20a, miR-25, miR-106a/b, miR-107, miR-451, miR-92a y miR-320a/b/c). Esto sugiere que diferentes miRNA juegan un papel importante y único en los efectos del *bypass* gástrico para mejorar la resistencia a la insulina y el peso corporal.³⁸

CONCLUSIÓN

Los miRNA permiten la regulación epigenética de varios procesos relacionados con la obesidad, entre los cuales destacan la proliferación, diferenciación y vías metabólicas. Particularmente, tienen un rol esencial en el mantenimiento de la homeostasis metabólica y, por lo tanto,

en el control del peso corporal. Por ello, no es sorprendente que la expresión de varios miRNA esté desregulada en el tejido adiposo, contribuyendo así a la alteración de la expresión de genes clave en los mecanismos moleculares de la obesidad y las patologías asociadas. También es interesante observar que la disminución del peso corporal en respuesta al tratamiento quirúrgico es capaz de modular la expresión de estos miRNA. Por otro lado, la identificación de cambios en los niveles de ciertos miRNA circulantes muestra su relevancia para la comunicación intercelular en la obesidad y enfermedades asociadas. En conjunto, estas observaciones confirman que los miRNA pueden ser utilizados como biomarcadores de diagnóstico y prevención de alto valor clínico en pacientes con obesidad. También sugieren que secuencias de oligonucleótidos específicas podrían ser utilizadas como herramientas terapéuticas para inactivar un miRNA sobreexpresado o mimetizar un miRNA reprimido en individuos con obesidad, y así contribuir al control de esta patología en el futuro. Sin embargo, el mundo de los miRNA y de los genes que regulan es muy extenso y se requiere de más estudios moleculares para descifrar completamente la relevancia de estos actores epigenéticos en la obesidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Yang W, Kelly T, He J. Genetic epidemiology of obesity. *Epidemiol Rev.* 2007; 29: 49-61.
- World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet N° 311. Available in: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
- Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta nacional de salud y nutrición 2012. Disponible en: <http://ensanut.insp.mx>
- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrenbach K et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2004; 292: 1724-1737.
- Stylopoulos N, Hoppin AG, Kaplan LM. Roux-en-Y gastric bypass enhances energy expenditure and extends lifespan in diet-induced obese rats. *Obesity.* 2009; 17: 1839-1847.
- Ashrafian H, Bueter M, Ahmed K, Suliman A, Bloom SR, Darzi A et al. Metabolic surgery: an evolution through bariatric animal models. *Obes Rev.* 2010; 11: 907-920.
- Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, Kudrna D, Braidotti M, Yu Y et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *PNAS.* 2009; 106: 2365-2370.
- Li JV, Ashrafian H, Bueter M, Kinross J, Sands C, Le Roux CW et al. Metabolic surgery profoundly influences gut microbial-host metabolic cross-talk. *Gut.* 2011; 60: 1214-1223.
- Guijarro A, Osei-Hyiaman D, Harvey-White J, Kunos G, Suzuki S, Nadtochiy S et al. Sustained weight loss after roux-en-y gastric bypass is characterized by down regulation of endocannabinoids and mitochondrial function. *Ann Surg.* 2008; 247: 779-790.
- Holliday R. Epigenetics: a historical overview. *Epigenetics.* 2006; 1 (2): 76-80.
- Dolinoy D, Jirtle R. Environmental epigenomics in human health and disease. *Environ Mol Mutagen.* 2008; 49: 4-8.
- Saini H, Griffiths-Jones S, Enright A. Genomics analysis of human microRNA transcripts. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007; 45: 17719-1724.
- Kim Y, Kim V. Processing of intronic microRNAs. *EMBO.* 2007; 3: 775-783.
- Schwarz D, Hutvagner G, Du T, Xu Z, Aronin N, Zamore P. Asymmetry in the assembly of the RNAi enzyme complex. *Cell.* 2012; 2: 199-208.
- Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014; 15: 509-524.
- Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism and function. *Cell.* 2004; 116: 281-297.
- Krek A, Grün D, Poy MN, Wolf R, Rosenberg L, Epstein EJ et al. Combinatorial microRNA target predictions. *Nat Genet.* 2005; 37: 495-500.
- Cai Y, Yu X, Hu S, Yu J. A brief review on the mechanisms of miRNA regulation. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2009; 7: 147-154.
- Rajewsky N. microRNA target predictions in animals. *Nat Genet.* 2006; 38 Suppl: S8-13.
- Kosaka N, Iguchi H, Ochiya T. Circulating microRNA in body fluid: a new potential biomarker for cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Sci.* 2010; 101: 2087-2092.
- Zampetaki A, Willeit P, Drozdov I, Kiechl S, Mayr M. Profiling of circulating microRNAs: from single biomarkers to re-wired networks. *Cardiovasc Res.* 2012; 93: 555-562.
- Vickers KC, Palmisano BT, Shoucri BM, Shamburek RD, Remaley AT. MicroRNAs are transported in plasma and delivered to recipient cells by high-density lipoproteins. *Nat Cell Biol.* 2011; 13: 423-433.
- Turchinovich A, Weiz L, Langheinz A, Burwinkel B. Characterization of extracellular circulating microRNA. *Nucleic Acids Res.* 2011; 39: 7223-7233.
- Zhu H, Fan GC. Extracellular/circulating microRNAs and their potential role in cardiovascular disease. *Am J Cardiovasc Dis.* 2011; 1: 138-149.
- Krützfeldt J, Stoffel M. MicroRNAs: a new class of regulatory genes affecting metabolism. *Cell Metab.* 2006; 4: 9-12.
- Jackson RJ, Standart N. How do microRNA's regulate gene expression? *Sci STKE.* 2007; 367: 1-14.
- Rome S. Are extracellular microRNAs involved in type 2 diabetes and related pathologies? *Clin Biochem.* 2013; 46: 937-945.
- Kloting N, Berthold S, Kovacs P, Schon MR, Fasshauer M, Ruschke K et al. MicroRNA expression in human omental and subcutaneous adipose tissue. *PLoS ONE.* 2009; 4: e4699.
- Ortega FJ, Moreno-Navarrete JM, Pardo G, Sabater M, Hummel M, Ferrer A et al. MiRNA expression profile of human subcutaneous adipose and during adipocyte differentiation. *PLoS ONE.* 2010; 5: e9022.
- Meerson A, Traurig M, Ossowski V, Fleming JM, Mullins M, Baier LJ. Human adipose microRNA-221 is upregulated in obesity and affects fat metabolism downstream of leptin and TNF- α . *Diabetologia.* 2013; 56: 1971-1979.
- Chen X, Ba Y, Ma L, Cia X, Yuan Y, Wang K et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res.* 2008; 18: 997-1006.
- Karolina DS, Tavintharan S, Armugam A, Sepramaniam S, Pek SL, Wong MT et al. Circulating miRNA profiles in patients with metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: E2271-2276.
- Wang YT, Tsai PC, Liao YC, Hsu CY, Juo SH. Circulating microRNAs have a sex-specific association with metabolic syndrome. *J Biomed Sci.* 2013; 20: 72.
- Ortega FJ, Mercader JM, Catalán V, Moreno-Navarrete JM, Pueyo N, Sabater M et al. Targeting the circulating microRNA signature of obesity. *Clin Chem.* 2013; 59: 781-792.
- Pescador N, Pérez-Barba M, Ibarra JM, Corbatón A, Martínez-Larrad MT, Serrano-Ríos M. Serum circulating microRNA profiling for identification of potential type 2 diabetes and obesity biomarkers. *PLoS One.* 2013; 8: e77251.
- Ortega FJ, Mercader JM, Moreno-Navarrete JM, Nonell L, Puigdemcanet E, Rodríguez-Hermosa JI et al. Surgery-induced weight loss

is associated with the downregulation of genes targeted by microRNAs in adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100 (11): E1467-1476.

37. Ortega FJ, Moreno M, Mercader JM, Moreno-Navarrete JM, Fuentes-Batllevell N, Sabater M et al. Inflammation triggers specific microRNA profiles in human adipocytes and macrophages and in their supernatants. *Clin Epigenetics.* 2015; 7: 49.
38. Lirun K, Sewe M, Yong W. A pilot study: the effect of roux-en-Y gastric bypass on the serum MicroRNAs of the type 2 diabetes patient. *Obes Surg.* 2015; 25 (12): 2386-2392.