



## OBESIDAD, EPIGENÉTICA Y CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA: VALIDACIÓN BIOINFORMÁTICA DE LA FIRMA MOLECULAR LIS

LOBATO, SAGRARIO.L,2,3 RUBIO, KARLA 1,2,4

1INTERNATIONAL LABORATORY EPIGEN, CONSEJO DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA DEL ESTADO DE PUEBLA (CONCYTEP).

2UNIVERSIDAD DE LA SALUD DEL ESTADO DE PUEBLA.

3CENTRO DE ESTUDIOS JUSTO SIERRA, SINALOA.

[sagrario.lobato@usalud.edu.mx](mailto:sagrario.lobato@usalud.edu.mx)

4LABORATOIRE IMOPA, UNIVERSITÉ DE LORRAINE, CNRS, UMR73635, NANCY, FRANCE

[karla.rubio@usalud.edu.mx](mailto:karla.rubio@usalud.edu.mx)

### INTRODUCCIÓN

La prevalencia de obesidad ha aumentado a nivel global durante los últimos 50 años [1]. La Epigenética investiga modificaciones en la expresión de genes que no dependen de la secuencia de ADN. Estudios acumulativos confirman que los factores ambientales pueden promover un fenotipo maligno a través de alteraciones epigenéticas [2].

### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Recientemente se ha postulado a la contaminación atmosférica en la causalidad multifactorial de obesidad [1,3]. Sin embargo, falta contrastarse la mayoría de hipótesis que explican dicha asociación; especialmente, desde la Epigenética traslacional. Por lo tanto, la integración y validación de una nueva firma epigenética asociada a obesidad servirá como referencia de los estudios de secuenciación no supervisados de metilación de ADN enfocados en líneas celulares humanas expuestas a contaminantes ambientales.

### PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las firmas moleculares de obesidad reportadas actualmente y en qué vías biológicas está representada?

### OBJETIVO GENERAL

Identificar, caracterizar y validar una firma molecular nueva de obesidad inducida por contami-



nación atmosférica, mediante un análisis integrativo bioinformático.

## MATERIALES Y MÉTODO

En este estudio se buscaron genes relacionados con obesidad en KEGG, GeneCards y *The Human Obesity Gene Map 2006*, para conformar una red inicial que se sometió a análisis de enriquecimiento ORA. Los genes de referencia se filtraron por FDR 0.05 y un ajuste BH. Se seleccionaron las vías biológicas que presentaron el mayor índice de enriquecimiento. Posteriormente, se identificaron los genes superpuestos de cada vía biológica en un diagrama de Venn, como los más relevantes de las firmas individuales. Estos últimos se analizaron en la base NCBI para conocer la especificidad de su expresión tisular, y en la plataforma Genome Browser para analizar la estructura de sus promotores (proximidad de islas CpG y sitios de inicio de la transcripción). Después, se seleccionaron los genes que tuvieron islas CpG próximas a los TSS o con expresión tisular exclusiva/ubicua/amplia, utilizando la plataforma STRING. Se empleó un análisis múltiple de proteínas, con red de cadena completa, puntaje de muy alto nivel de confianza (0.900) y alto nivel de rigurosidad FDR (1%). Las proteínas de referencia se tomaron de las anotaciones en Reactome.

## ASPECTOS BIOÉTICOS

No aplica.

## RESULTADOS

La red inicial se conformó por 9502 genes, siendo 179 los más relevantes, e integrando la firma molecular nombrada *Lipogenic Integral Signature* (LIS). Tras la delimitación transcriptómica de LIS mediante los análisis en WebGestalt, NCBI y Genome Browser, los genes candidatos analizados en STRING arrojaron una red constituida por 6 nodos y 3 canales (PPI: 0.00103). Además, las vías funcionales identificadas como transcripción mediada por FOXO de estrés oxidativo, genes metabólicos y neuronales, señalización de IL-7, señalización del receptor de la GH, señalización por leptina, PI5P, PP2A e IER3 regulan la señalización PI3K/AKT y señalización mediada por SOS, fueron significativamente enriquecidas.



## CONCLUSIONES

Demostramos con este análisis integrativo bioinformático que LIS es una nueva firma molecular de obesidad inducida por contaminación atmosférica porque comparten vías funcionales adipogénicas e inflamatorias [4, 5]. Sin embargo, falta evidencia que explique la vía de señalización SOS en estos procesos patológicos. Se requieren analizar más firmas individuales de LIS que contribuyan a desarrollar una Medicina de precisión mediante Epigenética traslacional.

**Palabras clave:** Obesidad, contaminación atmosférica, Epigenética.

## REFERENCIAS

- [1] Lobato S, Rubio K, Martínez Y. La obesidad como problema médico-científico. Análisis interdisciplinar de la pandemia de obesidad. 1.ª ed. Republic of Moldova Europe: Editorial Académica Española; 2022.
- [2] Olmedo-Suárez MÁ, Ramírez-Díaz I, Pérez-González A, Molina-Herrera A, Coral-García MÁ, Lobato S, Sarvari, P.; Barreto, G.; Rubio, K. Epigenetic Regulation in Exposome-Induced Tumorigenesis: Emerging Roles of ncRNAs. *Biomolecules*; 2022;12(4):513.
- [3] Lobato S, Bucio-Pacheco M, Villegas R. La obesidad y la contaminación ambiental: paradigmas y revoluciones científicas. *Obesity and environmental pollution: paradigms and scientific revolutions. Salud(i)Ciencia* 24 (2021) 294-303.
- [4] Gruzieva O, Merid SK, Gref A, Gajulapuri A, Lemonnier N, Ballereau S, et al.. Exposure to Traffic-Related Air Pollution and Serum Inflammatory Cytokines in Children. *Environmental Health Perspectives* 2017;125:067007. doi:10.1289/ehp460.
- [5] Liu X, Zheng H. Modulation of Sirt1 and FoxO1 on Hypothalamic Leptin-Mediated Sympathetic Activation and Inflammation in Diet-Induced Obese Rats. *Journal of the American Heart Association* 2021;10. doi:10.1161/jaha.120.020667.