



Vol. 71 • Núm. 5
Septiembre-Octubre • 2017
pp 416-423

Recibido: 06/01/2017
Aceptado: 25/05/2017

Artículo de investigación

Estudio del transcriptoma del tejido adiposo visceral en pacientes con obesidad del Hospital Central Militar

Esaú Floriano Sánchez,* Alla Melnyk,† María Dolores Ronquillo Sánchez,‡
María Guadalupe Córdova Espinoza,*§ Fernando Gabriel Brindis Hernández,*
Armando Pereyra Talamantes,|| Antonio García Ruiz,||
David Comoto Santacruz,* Álvaro Rodríguez Báez*

* Laboratorio Multidisciplinario de Investigación. Escuela Militar de Graduados de Sanidad. Ciudad de México. Médicos Militares Especialistas.

† Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México.

‡ Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. Instituto Politécnico Nacional. Ciudad de México.

§ Servicio de Cirugía, Hospital Central Militar, SEDENA, Ciudad de México. Médicos Militares Especialistas.

RESUMEN

La obesidad se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa y se calcula con el índice de masa corporal (IMC); es un problema de salud pública a nivel mundial. En México, los problemas de sobrepeso y obesidad son extremadamente severos. Los microarreglos permiten estudiar de manera global perfiles de expresión de genes y su papel en la obesidad. Los perfiles de los microarreglos del tejido adiposo de diferentes poblaciones han llevado al descubrimiento de muchos procesos que, ahora se piensa, participan en el desarrollo de enfermedades. Por ello, el objetivo del presente trabajo fue determinar la expresión de genes de tejido adiposo visceral de pacientes con obesidad empleando microarreglos. De los genes estudiados, se observaron diferencias significativas en la expresión de aquéllos relacionados con el metabolismo de carbohidratos, glucólisis, gluconeogénesis, así como en la síntesis de eicosanoides en el tejido adiposo, en pacientes obesos en comparación con los controles. Se seleccionaron y estudiaron genes con alteraciones en la expresión para determinar su asociación con la población mexicana. Estos resultados también contribuirán para la búsqueda de nuevos marcadores que ayuden en el estudio de esta patología.

Palabras clave: Obesidad, transcriptoma, microarreglo, expresión génica, ruta metabólica.

Transcriptome analysis of visceral adipose tissue from obese patients of the Hospital Central Militar

ABSTRACT

Obesity is defined as an abnormal and excessive accumulation of fat; it is usually measured using the body mass index (BMI). Obesity is a worldwide public health problem. In Mexico, overweight and obesity are extremely severe problems. Microarrays allow us to study in a general way expression patterns of genes and their participation in complex illnesses. Microarray expression patterns from adipose tissue of different populations have led us to know many processes that now can be related to the development of certain clinical outcomes. Thus, the objective of this study was to determine the gene expression of adipose visceral tissue from patients with obesity using microarrays. Of all the genes studied with significant differences in the expression were the ones related with carbohydrate metabolism, glycolysis, and gluconeogenesis, as well as eicosanoids synthesis on adipose tissue in obese patients versus patients with no obesity. Genes with alterations in the expression levels were evaluated and analyzed to correlate them with Mexican population. These results will contribute in the research of new markers in Mexican population that will help on the study of this pathology.

Key words: Obesity, transcriptome, microarray, genetic expression, metabolic pathways.

Introducción

La obesidad se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa y se calcula con el índice de

masa corporal (IMC). En adultos con un IMC igual o mayor a 30 kg/m² (y en personas de estatura baja, igual o mayor a 25 kg/m²), se caracteriza principalmente por la excesiva acumulación de grasa en el te-

jido adiposo blanco.¹ Es un problema de salud pública a nivel mundial que ha ido incrementando de manera alarmante en los últimos años.² México se ubica en los primeros lugares a nivel mundial en cuanto a sujetos con sobrepeso y obesidad.³

Tradicionalmente, el tejido adiposo fue visto como el sitio de almacenamiento de energía; sin embargo, tiene funciones fisiológicas importantes, pues secreta numerosas proteínas y funciona como órgano mayor endocrino involucrado en la homeostasis de la glucosa y los lípidos.² De acuerdo a su distribución corporal, se divide en dos grandes depósitos: subcutáneo (SAT) y visceral (VAT).³ Sin embargo, la acumulación excesiva de tejido adiposo visceral se asocia frecuentemente con las alteraciones metabólicas antes mencionadas.^{1,4} En consistencia con lo anterior, se ha observado que el VAT tiene mayor actividad metabólica y lipolítica que el tejido adiposo subcutáneo.⁴

Con los microarreglos, es posible estudiar de manera global los perfiles de expresión de genes del tejido adiposo para investigar su papel en la obesidad. Los perfiles de los microarreglos del tejido adiposo de diferentes poblaciones han llevado al descubrimiento de muchos procesos que, ahora se piensa, participan en el desarrollo de enfermedades, incluyendo la lipólisis, respuesta inflamatoria autoinmune, apoptosis, adipogénesis y constituyentes de matriz extracelular.⁵

En México, como parte de la estandarización del estudio GEMM (Genética de las Enfermedades Metabólicas en México), Bastarrache y sus colaboradores⁶ analizaron en 2008 el transcriptoma de los mexicanos empleando microarreglos. En ese estudio a largo plazo (de tres a cinco años), se buscó qué variaciones en la expresión génica ocurrían después del metabolismo postprandial (antes y después de una comida bien definida).

Aun cuando se han descrito algunos genes involucrados en la fisiopatología de la obesidad, la búsqueda de nuevos genes para comprender mejor la complejidad de dicho desorden metabólico continúa. Por ello, el estudio de la expresión génica global del tejido adiposo visceral en población mexicana será de gran relevancia para identificar genes involucrados en el desarrollo de la obesidad y sus complicaciones metabólicas asociadas. El objetivo del presente trabajo fue comparar la expresión de genes con microarreglos en tejido adiposo visceral en búsqueda de marcadores genéticos que contribuyan en el perfil de la población mexicana.

Material y métodos

Población de estudio. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Central Militar y todos los sujetos dieron su consentimiento informado. Se incluyeron 15 pacientes voluntarios atendidos en el Hospital Central Militar de la Secretaría de la Defensa Nacional, que se sometieron a cirugía programada con acceso a la cavidad abdominal. A los participantes se les realizó un cuestionario sobre antecedentes personales y familiares, actividad física y trastornos alimentarios, y se les clasificó de acuerdo con los puntos de corte del índice de masa corporal (IMC) propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como controles no obesos ($\text{IMC} \leq 25$) y pacientes con obesidad ($\text{IMC} \geq 30$).

Los criterios de inclusión fueron: (1) edad entre 18-50 años, (2) talla entre 1.48 y 1.75 m, (3) peso corporal estable mínimo durante los últimos tres meses; los criterios de exclusión: (1) cáncer, (2) hipo- e hipertiroidismo, (3) embarazo, (4) terapia de reemplazo hormonal con estrógenos, glucocorticoides sistémicos, antipsicóticos, y (5) enfermedades neurodegenerativas que pudieran influir en el metabolismo de lípidos, carbohidratos y afectar el estado nutricional, así como (6) ingesta de medicamentos que pudieran afectar el peso corporal, (7) quienes decidieran en cualquier fase del estudio no seguir participando, (8) muestras biológicas degradadas o con deficiente cantidad y calidad de material nucleico; (9) pacientes con enfermedades descritas anteriormente no diagnosticadas durante el inicio de su inclusión y detectadas durante cualquier fase del estudio.

Obtención de las muestras biológicas. Las muestras de sangre periférica de pacientes se recolectaron previo ayuno de 12 horas en un BD Vacutainer® Plus Plastic K2EDTA (4 mL). Se obtuvieron los leucocitos y el plasma sanguíneo. Los leucocitos se conservaron en crioviales que contenían DMSO con SFB; se congelaron a -80°C hasta su uso. Las muestras de plasma fueron empleadas para determinar las concentraciones de glucosa, triglicéridos, colesterol total, colesterol de alta densidad (HDL), colesterol de baja densidad (LDL), ácido úrico, creatinina y urea; para ello, se empleó el equipo de bioquímica clínica Randox®. El resto de la muestra se conservó a -80°C para estudios posteriores.

Las muestras de tejido adiposo visceral y tejido adiposo subcutáneo de cada participante fueron obtenidas por un cirujano durante una cirugía programada y en condiciones de quirófano. Las muestras de tejido

adiposo se colocaron en crioviales estériles previamente etiquetados y se congelaron inmediatamente a -80 °C hasta su uso.

Extracción del RNA total. La obtención del RNA total se realizó a partir de las biopsias de tejido adiposo con el kit comercial RNeasy® *Lipid Tissue Mini Kit* (QIAgen), siguiendo el protocolo del fabricante. Esta técnica integra la lisis con guanidina-fenol y la purificación del ácido ribonucleico (RNA) total con columnas de sílica-gel.

Cuantificación, calidad e integridad del RNA. La concentración total del RNA aislado se cuantificó midiendo la absorbancia a 260 nm utilizando el equipo Qiaxpert (QIAgen). La relación de absorbancia 260/280 nm de todas las preparaciones fue entre 1.9 y 2.1. La integridad del ácido ribonucleico (RNA) se verificó con el bioanálizador 2100 (Agilent Technologies) para determinar a cada muestra el RIN (*RNA Integrity Number*); como valor mínimo aceptable, se tomó 7 antes de realizar el análisis del transcriptoma con el microarreglo.

Microarreglo de RNA. Se analizaron 16 muestras (ocho casos y ocho controles) de VAT de pacientes control versus pacientes obesos para comparar las variaciones en los niveles de expresión génica. Se emplearon 25 ng del RNA total de cada muestra en el microarreglo SurePrint G3 *Custom Gene Expression*, 8 × 60K (Agilent Technologies). Se siguió el protocolo *Two-Color Microarray-Based Gene Expression Analysis —Low Input Quick Amp Labeling* (Agilent

Technologies) de acuerdo a las indicaciones del fabricante. Brevemente, se prepararon las mezclas Spike A y Spike B, se sintetizó el ácido desoxirribonucleico complementario (cDNA); después, el ácido ribonucleico complementario (cRNA) y se amplificó. Se purificó el ácido ribonucleico complementario (cRNA), se preparó la muestra de hibridación y se incubó por 17 horas (65 °C); se realizaron lavados, se escaneó el microarreglo y se realizó la extracción de los datos de exploración. La imagen obtenida fue procesada con el *software* Feature Extraction 12.0 (Agilent Technologies) para generar los datos de expresión génica de cada una de las muestras. Los datos obtenidos se procesaron con el *software* Agilent GeneSpring 6 × 12.6 (Agilent Technologies).

Análisis estadístico. Se realizó el análisis estadístico (prueba *t* no pareada, valor de corte $p = 0.05$, Benjamini Hochberg FDR), el análisis de ontología génica GO (con categorías de GO: función molecular, componente celular, proceso biológico), así como el análisis de las rutas metabólicas (base de datos: Wiki Pathways). Se obtuvieron los genes que se expresaron diferencialmente en ambas poblaciones de estudio, así como las rutas metabólicas en donde participaban los mismos.

Verificación cuantitativa por qRT-PCR

La expresión diferencial de los genes identificados y seleccionados por el análisis del microarreglo fue

Cuadro 1. Secuencia de los iniciadores empleados para validar por RT-PCR la expresión diferencial de los genes identificados y seleccionados del microarreglo.

Gen	Nombre	Secuencia (5'-----3')	T de alineamiento (°C)	Tamaño amplícón (pb)	Referencia
ACSL3	HF-ACSL3-EFS	CAGCTGTAACATTGCCACC	64.2 °C	147	Este estudio
	HR-ACSL3-EFS	GGTAGATGGTTTTGAAGACACG	62.7 °C		
PNPLA3	HF-PNPLA3-EFS	TCATCTCCGGCAAATAGGC	66.4 °C	153	Este estudio
	HR-PNPLA3-EFS	TGAAGGAAGGAGGGATAAGGC	65.7 °C		
SUCLG1	HF-SUCLG1-EFS	GTACGAGTCAAGCACAACTGC	64.0 °C	149	Este estudio
	HR-SUCLG1-EFS	GATCTGGACACAATGCCAATC	64.7 °C		
IDH2	HF-IDH2-EFS	GTGGAGATGGATGGTGATGAG	64.7 °C	157	Este estudio
	HR-IDH2-EFS	CCAGTGCAGAGTCAATGGTG	65.0 °C		
GPAM	HF-GPAM-EFS	AGAAATGGTTGCCACTGTCTC	63.5 °C	165	Este estudio
	HR-GPAM-EFS	TGAAGTGGTAGAAACAGAAGCG	63.6 °C		
PPAP2C	HF-PPAP2C-EFS	ATTTTACTGCGGGGATGACTC	64.2 °C	159	Este estudio
	HR-PPAP2C-EFS	AAGTCCGAGCGAGAATAGAGC	64.0 °C		
BACT	BACT-F	CTGGCACCCAGCACAAATG	60.1 °C	152	Este estudio
	BACT-R	GGGCCGGACTCGTCATAC	60.1 °C		

Cuadro 2. Datos demográficos de los pacientes obesos y los controles (no obesos): los valores están expresados como media $\pm$ desviación estándar.

Variable	Controles n = 8	Obesos n = 7	t
Edad (años)	35.6 $\pm$ 3.2	41.1 $\pm$ 3.03	0.2395
Índice de masa corporal (kg/m ²)	23.5 $\pm$ 0.4	33.03 $\pm$ 1.1	1.661 E-06*
Glucosa	118.8 $\pm$ 7.5	126.57 $\pm$ 14.8	0.6388
Colesterol	166.7 $\pm$ 7.8	169.4 $\pm$ 8.4	0.8200
Triglicéridos	157.2 $\pm$ 13.3	160.7 $\pm$ 8.1	0.8338
HDL ¹	35.3 $\pm$ 2.1	35.8 $\pm$ 0.86 (n = 6)	0.8549
LDL ¹	124.3 $\pm$ 7.9	128.7 $\pm$ 8.4 (n = 6)	0.7137
Creatinina	0.8125 $\pm$ 0.05	0.8 $\pm$ 0.02	0.8317
Urea	26.6 $\pm$ 3.3	24.28 $\pm$ 2.9	0.6176
Ácido úrico	6.03 $\pm$ 0.39	6.9 $\pm$ 0.2	0.0721

IMC = Índice de masa corporal; HDL = Lipoproteínas de alta densidad; LDL = Lipoproteína de baja densidad.¹ El n = 6 en los pacientes obesos empleado para las determinaciones. *Diferencias significativas respecto al grupo control ($p \leq 0.05$) aplicando la prueba t-Student.

validada por RT-PCR. Para normalizar, se empleó el gen de la beta actina. Todos los experimentos se realizaron por triplicado (*Cuadro 1*).

Resultados

Características de los pacientes

Los resultados de las muestras de tejido adiposo visceral de los pacientes obesos que participaron en el proyecto se compararon con los de los controles. Sus características se muestran en el *cuadro 2*. Todos los pacientes obesos presentaron IMC > 30 kg/m², mientras que los controles tuvieron un IMC < 25 kg/m². Los niveles de glucosa fueron más altos en los individuos obesos; cinco del grupo control y cuatro del de obesos tuvieron diagnóstico clínico de diabetes (glucosa en ayuno > 110 mg/dL). Los niveles plasmáticos de glucosa estuvieron más elevados en los pacientes obesos (126.5 ± 14.8) en comparación con el grupo control (118.8 ± 7.5); sin embargo, no hubo diferencia significativa entre ellos ($p = 0.6388$). El promedio de edad de los controles fue de 36.5 ± 3.2 , mientras que la de los pacientes obesos fue de 41.1 ± 3.03 .

Evaluación de la calidad de los datos del RNA

Se empleó el análisis de *box-plot* para visualizar las distribuciones y comparar su intensidad. Después de la realización de la prueba t de Student ($p \leq 0.05$) y

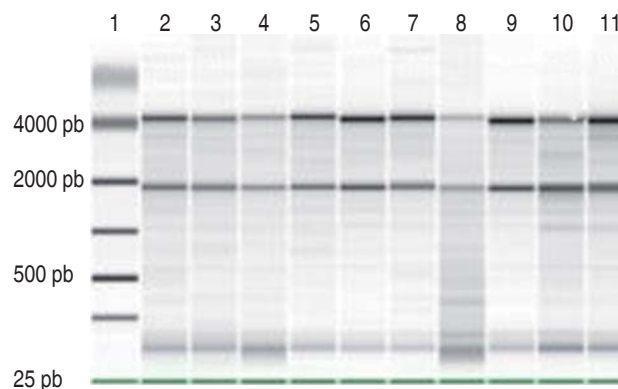


Figura 1. Electroferograma de la extracción de RNA de muestras de tejido adiposo visceral. Bioanalizador 2100. QIAgen. Carriles: (1) mTM, 1 Kb; (2-6) TAV; (7-11) SAT.

la normalización de los datos, las distribuciones de los radios de dos logaritmos ($\log_2$ -ratios) entre todas las muestras probadas fueron casi la misma. Se realizó un gel en el Bioanalizador 2100 Agilent utilizando RNA 6000 NanoKit, donde se verificó la integridad y calidad de las muestras (*Figura 1*).

Análisis de componentes principales (ACP) y agrupamiento jerárquico. El análisis de componentes principales (ACP) de los perfiles de expresión distribuyó las muestras en un espacio tridimensional basado en la varianza en la expresión génica (*Figura 2*). Las muestras que se agruparon juntas indicaron perfiles similares de expresión génica. Sin embargo, para evaluar exhaustivamente las diferencias en la expresión de los genes

en las dos poblaciones, se realizó un análisis comparativo de los microarreglos. Dos muestras presentaron diferencias notables en sus varianzas, que las ubicaron en planos distintos en el análisis de componentes principales, lo que sugiere que existe una interferencia en los valores de expresión génica. La *figura 3* muestra la representación gráfica o *heatmap* de los resultados obtenidos de los niveles relativos de expresión de los genes en las muestras de tejido adiposo subcutáneo.

Expresión de genes y análisis de las rutas metabólicas. Al realizar la comparación de los transcriptomas en los dos grupos de estudio, se reportaron alteraciones en la expresión génica de vías metabólicas, con diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$). El software GeneSpring GX 12.6 (Agilent) se empleó para obtener las rutas metabólicas alteradas, y se realizó un reporte global. El número total de genes modificados en VAT en comparación con los controles fue de 881. De ellos, 618 se encontraron sobreexpresados y 263 se hallaron expresados a la baja. Interesantemente, los genes *PPAP2C*, *GPAM*, *ACSL3*, *PNPLA3*, *IDH2* y *SUCLG1* se observaron alterados al hacer el análisis. Dichos genes participan activamente en la vía de la glucólisis y gluconeogénesis, así como en la síntesis del metabolismo de carbohidratos (*Figura 4*). Se validó el microarreglo obteniendo las medidas cuantitativas por PCR en tiempo real de los mismos (*Figuras 5 y 6*).

Discusión

Debido a que los problemas de obesidad en México se han incrementado en los últimos años, se considera no sólo como un problema de salud pública, sino tam-

bién como un problema de financiamiento federal que afecta los ingresos familiares, reduce la competitividad y productividad del país y genera un incremento en los costos de atención a salud.⁷

Los microarreglos para el estudio de enfermedades complejas han sido usados en muchos aspectos de investigación biológica y médica, ya que permiten tener una mejor comprensión de múltiples genes involucrados en el mecanismo detrás de condiciones tanto fisiológicas como patológicas.⁸

Los resultados obtenidos en el presente estudio acerca de los genes alterados, así como las vías metabólicas que se vieron afectadas, coinciden con los reportados en un trabajo previo realizado por Baranova y sus colaboradores,⁹ en EUA. En dicha investigación, se afectaron las vías metabólicas de lípidos y glucosa, transporte de membrana, así como promotores del ciclo celular.

Es importante considerar que la población mexicana es una mezcla con alta diversidad genética en comparación con las Europas o EUA, donde se han realizado la mayor cantidad de los estudios diferenciales. Los resultados obtenidos en el presente trabajo son datos que servirán para el futuro en la búsqueda de marcadores genéticos asociados específicamente en población mexicana. De igual manera, la mayoría de los trabajos realizados con microarreglos, así como la búsqueda en la expresión de genes diferenciales, han sido sobre todo en pacientes con alguna enfermedad crónica como diabetes tipo 2, mientras que en

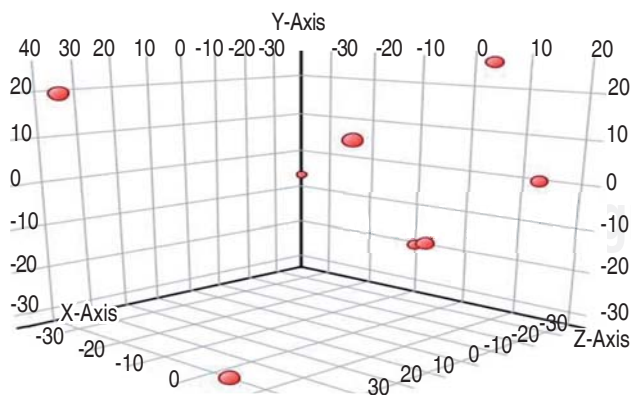


Figura 2. Análisis de los componentes principales (ACP) de los microarreglos realizados considerando las varianzas entre la fluorescencia de las matrices. Cada punto es una matriz del microarreglo.

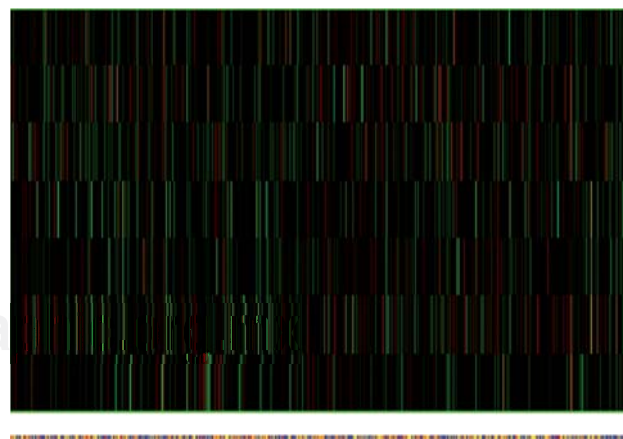


Figura 3. Heatmap del microarreglo de tejido adiposo visceral (TAV) de pacientes obesos en comparación con controles, el cual representa los genes que fueron bajo- y sobreexpresados en color verde y rojo, respectivamente (análisis obtenido mediante el software Genespring GX v. 12.6). Cada línea vertical representa una sola muestra.

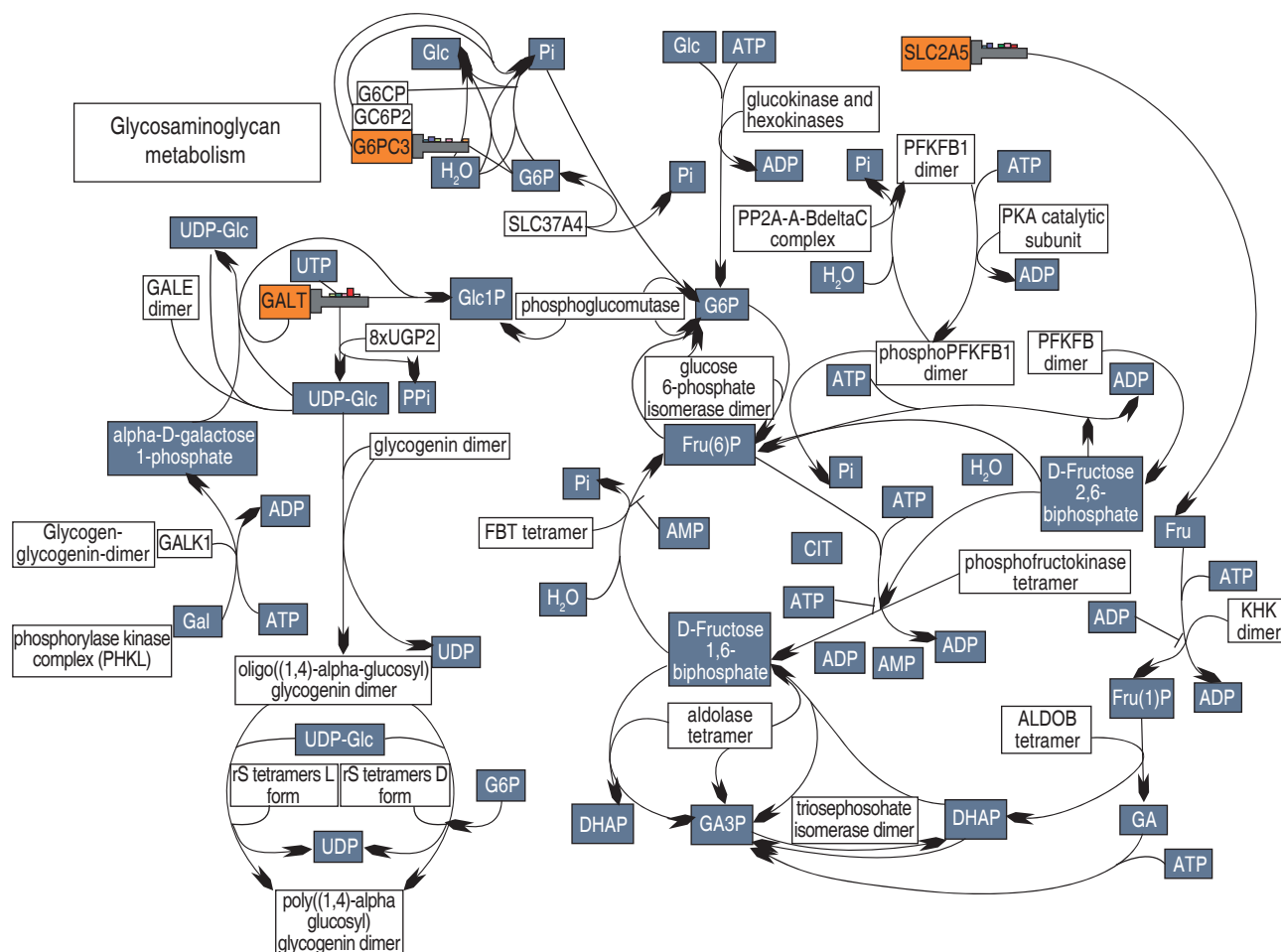


Figura 4. Análisis de vía de glucólisis y gluconeogénesis que muestra la sobreexpresión del gen SLC2A3. Fuente: Análisis obtenido mediante el software Genespring GX v. 12.6

la presente investigación se emplearon poblaciones sanas.¹⁰

Las alteraciones de los genes se observaron en el tejido VAT de los pacientes obesos en comparación con los pacientes control. En la mayoría de los genes, la diferencia fue estadísticamente significativa. La sobreexpresión del gen *PPAP2C* no ha sido reportada hasta el momento; sin embargo, se ha demostrado previamente que participa en procesos biológicos como la proliferación/supervivencia, apoptosis, diferenciación o migración celular. Considerando que una de las funciones principales de la enzima es la síntesis *de novo* de triglicéridos, dicha alteración puede correlacionarse con procesos activos de lipogénesis y acumulación de energía en adipocitos, y asociarse con obesidad. Sin embargo, es necesario realizar más estudios para conocer la participación directa

de esta proteína con los adipocitos para entender los mecanismos e interacciones que se llevan a cabo.

Otro de los genes alterados en el microarreglo fue el gen *GPAM*, que codifica para una proteína mitocondrial que participa en la síntesis de glicerolípidos. La expresión de dicho gen fue menor; sin embargo, no hubo diferencia significativa. En estudios previos, se ha reportado que la actividad de las enzimas que participan en la síntesis de glicerolípidos disminuye en función del tamaño de los adipocitos en la grasa omental y subcutánea. Por lo tanto, *GPAT* podría considerarse como un nuevo blanco terapéutico en el posible tratamiento de la obesidad y sus comorbilidades.

En el presente estudio, se observó una sobreexpresión del gen *ACSL3*, el cual codifica para una isoenzima de la familia de las ligasas de la coenzima A de los ácidos grasos de cadena larga, además de

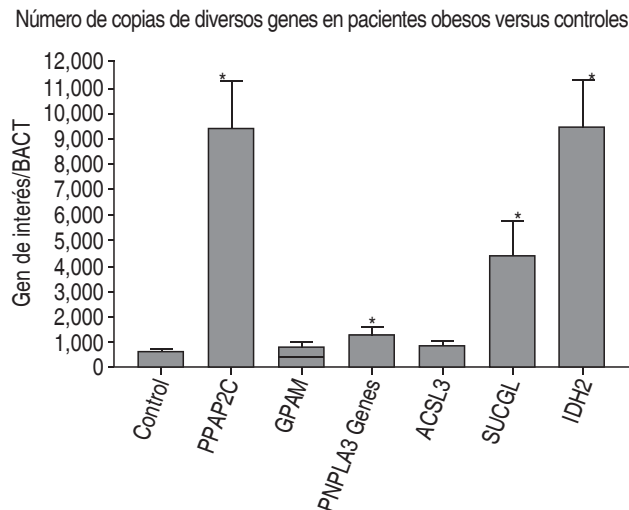


Figura 5. Validación de genes por RT-PCR en tiempo real. La barra control representa el promedio $\pm$ desviación estándar del número de copias de los pacientes control determinadas en los diferentes experimentos para cada gen de interés. Cada barra del gen de interés representa el promedio del número de copias de los pacientes con obesidad. * Diferencias significativas ($p < 0.05$) respecto al promedio del número de copias del grupo control empleando t-Student.



Figura 6. Gel de los amplicones de los genes validados por RT-PCR. Bioanalizador 2100. QIAgen. Carriles: (1) Mpb (marcador de peso molecular) (2) gen-BACT; (3) gen *PNPLA3*; (4) gen *ACSL3*; (5) gen *PPAP2C*; (6) gen *IDH2*; (7) gen *GPAM*; (8) gen *SUCGL1*.

la captación celular de ácidos grasos indirectamente por atrapamiento metabólico. La información que se tiene hasta el momento ha sido empleando modelos animales, ya que no se han realizado estudios en humanos. En dichos trabajos, se describió su importancia tanto en la lipogénesis hepática como en su regulación, infiriendo que el gen *ACSL3* es esencial en el tejido adiposo para el metabolismo de los trigli-

céridos, previniendo el desarrollo de la lipotoxicidad en los tejidos periféricos. Este gen pudiera ser otro candidato de asociación directa con la obesidad, por lo que es importante continuar con su estudio.

En esta investigación hubo una sobreexpresión del gen *PNPLA3* que codifica para una proteína denominada adiponutrina, cuya función aún no está bien definida, ya que posee actividad tanto de triacilglicerol lipasa como de acilglicerol transacilasa. La sobreexpresión coincide con lo reportado en trabajos previos.¹¹ *PNPLA3* ha sido estudiado en función de su asociación con la predisposición al desarrollo de la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHNA); así mismo, este gen tiene diferentes variantes alélicas que se han correlacionado con dicha patología. De acuerdo a los resultados obtenidos en este trabajo, se puede concluir que el aumento de su expresión favorece la síntesis de los triglicéridos y, por lo tanto, la acumulación de la grasa neutra en los adipocitos.

El presente estudio ha demostrado que el gen *IDH2* se expresa más en el VAT de personas obesas; dicho gen codifica para la síntesis de la enzima isocitrato deshidrogenasa, la cual participa en reacciones que producen energía para las actividades celulares. Se ha relacionado con colangiocarcinoma, síndrome Maffucci, enfermedad de Ollier y mielofibrosis primaria, entre otros. Su estudio no se ha realizado en tejido adiposo. Sin embargo, hay evidencias de su función en diferentes procesos fisiológicos y alteraciones asociadas con la obesidad y sus consecuencias metabólicas. Es necesario indagar más para correlacionar la importancia de esta enzima en el desarrollo de la obesidad.

El gen *SUCCLG1* codifica para una subunidad de la succinato coenzima A ligasa. Se ha descrito que mutaciones en dicho gen causan trastornos metabólicos fatales, por ejemplo, en cardiomiopatías hipertróficas, trastornos del hígado, cambios en los ganglios basales y epilepsia, entre otros. Los resultados en el presente estudio demuestran que dicho gen se sobreexpresa más en tejido adiposo visceral. Hasta el momento, este es el primer reporte en tejido adiposo y población mexicana, por lo que se requiere continuar con los estudios de dicho gen para su correlación directa con obesidad.

Conclusiones

Los resultados obtenidos del presente trabajo confirman que los microarreglos son una herramienta de gran importancia en el estudio diferencial de

genes para la búsqueda de nuevos marcadores en población mexicana, los cuales en un futuro podrían emplearse como blancos terapéuticos para el tratamiento de enfermedades cronicodegenerativas como la obesidad. Encontramos diferencias significativas en la expresión de diversos genes de vías de interés metabólico en tejido adiposo visceral de pacientes con obesidad a través de la técnica de microarreglos descrita en la presente investigación, lo que sugiere una posible función de estos genes en el balance energético y la obesidad.

Estos hallazgos constituyen el inicio de trabajos posteriores en los que se podrá continuar con las investigaciones para validar, cuantificar el número de copias o realizar ensayos en búsqueda de variantes alélicas que puedan contribuir en la percepción de la obesidad en una población con un amplio mestizaje —como la mexicana— para prevenir y desarrollar estrategias terapéuticas.

Agradecimientos

A la Secretaría de la Defensa Nacional a través del «Programa presupuestario A022-2016. Investigación y Desarrollo Militar en Coordinación con Universidades Públicas, Instituciones Públicas de Educación Superior y/o demás Centros Públicos de Investigación», proyecto financiado: Estudio genético de la obesidad para la prevención y desarrollo de estrategias terapéuticas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Todos los autores participaron activamente en cada una de las partes de esta investigación, tanto en el análisis de resultados como en la discusión de los

mismos. De igual manera, en la redacción, análisis y revisión del presente texto.

REFERENCIAS

1. Blüher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009; 117 (6): 241-250.
2. Romacho T, Elsen M, Röhrborn D, Eckel J. Adipose tissue and its role in organ crosstalk. *Acta Physiol (Oxf)*. 2014; 210 (4): 733-753.
3. Wronska A, Kmiec Z. Structural and biochemical characteristics of various white adipose tissue depots. *Acta Physiol (Oxf)*. 2012; 205 (2): 194-208.
4. Lafontan M. Adipose tissue and adipocyte dysregulation. *Diabetes Metab*. 2014; 40 (1): 16-28.
5. Shea J, French CR, Bishop J, Martin G, Roebathan B, Pace D et al. Changes in the transcriptome of abdominal subcutaneous adipose tissue in response to short-term overfeeding in lean and obese men. *Am J Clin Nutr*. 2009; 89 (1): 407-415.
6. Bastarrache RA, López-Alvarenga JC, Kent Jr JW, Laviada-Molina HA, Cerda-Flores RM, Calderón-Garcidueñas AL et al. Transcriptoma en mexicanos. Metodología para analizar el perfil de expresión genética de gran escala en muestras simultáneas de tejido muscular, adiposo y linfocitos obtenidas en un mismo individuo. *Gac Med Mex*. 2008; 144 (6): 473-480.
7. Aceves-Martins M, Llauro E, Tarro L, Solà R, Giralt M. Obesity-promoting factors in Mexican children and adolescents: challenges and opportunities. *Glob Health Action*. 2016; 9: 10.3402/gha.v9; 29625.
8. Sun G. Application of DNA microarrays in the study of human obesity and type 2 diabetes. *OMICS*. 2007; 11 (1): 25-40.
9. Baranova A, Schlauch K, Elariny H, Jarrar M, Bennett C, Nugent C et al. Gene expression patterns in hepatic tissue and visceral adipose tissue of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Obes Surg*. 2007; 17 (8): 1111-1118.
10. Ramírez-Valverde AG, Antúnez-Ortiz DL, Méndez-Beleche A, Flores-Alfaro E, Ascencio-Montiel IJ, Cruz M. Copy number variation: markers and predictors for type 2 diabetes. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2015; 53 (3): 348-355.
11. Johansson LE, Hoffstedt J, Parikh H, Carlsson E, Wabitsch M. Variation in the adiponutrin gene influences its expression and associates with obesity. *Diabetes*. 2006; 55 (3): 826-833.

Dirección para correspondencia:

Cor. MC Esaú Floriano Sánchez

Escuela Militar de Graduados de Sanidad

Secretaría de la Defensa Nacional, 11200,
Ciudad de México.

E-mail: floriano_esa@yahoo.com