

TÍTULO: Obesidad infantil grave de comienzo precoz: Fundamentos metabólicos, hormonales, genéticos, genómicos y metabolómicos.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Jesús Argente Oliver

CÓDIGO: PI13/02195

DURACION: 3 AÑOS

IMPORTE CONCEDIDO: 206.305 euros

RESUMEN

La obesidad constituye la enfermedad crónica más prevalente en la infancia y la adolescencia en nuestro medio y en todo el mundo occidental, siendo, por tanto, uno de los motivos de consulta más frecuentes en la práctica clínica pediátrica general y, particularmente, en endocrinología pediátrica. Asimismo, existe un gran número de comorbilidades secundarias a la obesidad que, cada vez con mayor frecuencia, se pueden observar ya en la infancia y en la adolescencia. Se acepta que este incremento de prevalencia es debido, al desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético. Sin embargo, cada vez es más evidente la influencia de la carga genética individual y familiar en el riesgo de desarrollar obesidad. Paulatinamente, se van descubriendo las bases fisiopatológicas del control del apetito y del gasto energético, a partir del estudio del creciente número de casos derivados de la existencia de alteraciones genéticas, endocrinológicas o sindrómicas subyacentes, por lo que no se puede hablar de "obesidad" de forma genérica, sino que sería más adecuado referirse a "obesidades", pues su base fisiopatológica es diferente y, por tanto, difieren tangencialmente en la metodología de estudio y abordaje terapéutico. Este proyecto, continuación del anterior PI10/00747 persigue continuar desarrollando las bases auxológicas, metabólicas, bioquímicas y hormonales del niño con obesidad severa de inicio precoz (OSIP), profundizar en el estudio de las alteraciones monogénicas y CNVs detectadas, incrementar el estudio genético y genómico de nuevos pacientes con OSIP y desarrollar estudios de metabolómica en niños y en animales de experimentación.

OBJETIVOS ALCANZADOS

1. Análisis evolutivo de las características clínicas, auxológicas, hormonales y bioquímicas de niños con obesidad severa de comienzo precoz. En él, además, se investigan los cambios expresados en los sujetos tras pérdida ponderal, versus los que no la han presentado, incrementado el número de pacientes obesos.

Este objetivo se encuentra en pleno desarrollo, si bien es el más complejo por cuanto requiere continúe transcurriendo el tiempo para valorar las modificaciones longitudinales. En la actualidad se cuenta con la cohorte cerrada con una población de 1300 niños obesos. Se han analizado los datos evolutivos. En este momento se está finalizando de escribir dos publicaciones científicas en dónde bajo el apelativo de la "Cohorte de Madrid" se reseñan todos los datos evolutivos de los 1300 pacientes, así como las comorbilidades que han presentado en el metabolismo hidrocarbonado, lipídico y proteico. Estimamos que en torno al 20% de muestra cohorte presentan síndrome metabólico.

2. Desarrollar estudios metabolómicos para identificar marcadores de riesgo.

Nos encontramos en plena fase de desarrollo de este objetivo, en colaboración con la Profa. Coral Barbas. Resultados preliminares sobre nuestra plataforma metabólica han sido presentados en congresos internacionales. Con los resultados de estos primeros estudios, se ha

seleccionado una muestra más grande de niños obesos con resistencia a la insulina y sin ella. Se ha desarrollado ensayos específicos para los factores identificados en el primer estudio que correlaciona con resistencia a la insulina para estudiar esta muestra grande. Estos resultados se han publicado en parte en 2016 en la revista *International Journal of Obesity* (Mastrangelo et al. Early onset metabolomic alterations in insulin resistant obese children. *Int J Obes* 2016; 40(10):1494-1502). Junto a ello, hemos demostrado que los estudios metabolómicos permiten discriminar la relevancia fisiopatológica del hiperinsulinismo en niños prepuberales (*Int J Obes* 2017 -en prensa-).

Finalmente, varios estudios están en desarrollo para analizar los elementos metabolómicos en niños obesos con pérdida de peso, versus los que no la obtienen y en niños obesos con diferentes SNPs, conjuntamente con los estudios de microbiota que forman parte de los objetivos del próximo proyecto ya concedido para 2017-2019 (PI16/00485).

3. Investigación de las CNVs encontradas en los pacientes obesos.

Se indicaba que se va a enviar en breve un manuscrito sobre "Rare copy number variants contribute to the etiology of severe early-onset obesity in children". En él se analizan las CNVs encontradas en niños obesos. Dicho manuscrito titulado "Novel genes involved in severe early-onset obesity revealed by rare copy number and sequence variants" ha sido aceptado para publicación recientemente en *Plos Genetics* y, por consiguiente, está en prensa. Se trata de un manuscrito sólido en el que se han efectuado aportaciones muy novedosas de genes relacionados con la regulación del apetito.

4. Incrementar la búsqueda de alteraciones monogénicas y CNVs en nuevos pacientes.

Así se ha efectuado, incrementado los descubrimientos de alteraciones monogénicas en esta cohorte de niños con obesidad severa precoz. El trabajo "Identification of rare genetic variants in patients with non-syndromic early-onset obesity using a pooled DNA sequencing approach" está en revisión en *Hum Mol Genet*.

Se están analizando 500 muestras de ADN procedentes de niños con obesidad exógena severa de inicio precoz en el momento actual. Todo evoluciona tal y como se programó.

El estudio completo de SNPs ha quedado realizado en el CNIO (concretamente de 480 pacientes) y, por consiguiente, han quedado completamente genotipados.

5. Desarrollar modelos en animales de investigación para el estudio de hallazgos en los análisis genéticos y metabolómicos.

Este año hemos terminado el estudio de la administración central de leptina y su efecto sobre la señalización hipotalámica tras la administración subaguda de insulina, así como sobre la sensibilidad a la acción de la insulina en el hígado. Para ello, se utilizaron 36 ratas, divididas en tres grupos: controles alimentados ad libitum, tratados con leptina durante 15 días, mediante una infusión central continua y un grupo de animales con restricción de la ingesta, con el objeto de discriminar los efectos de la leptina. Al finalizar este periodo, cada grupo se subdividió en dos: administración intracerebroventricular (icv) de salino o insulina, sacrificándose los animales a las dos horas. Se extrajo suero, el hígado y el músculo gastrocnemio, determinándose los niveles séricos de leptina, insulina, ghrelina y glucagón, así como de varias citoquinas involucradas en la resistencia periférica a la acción de la insulina. En el hígado y músculo se analizaron los niveles, activación y asociación de las principales dianas de señalización de leptina e insulina, así como los transportadores de glucosa. Finalmente, se estudió la síntesis hepática de glucógeno y su relación con el grado de sensibilidad insulínica. Los

resultados revelaron que la administración central de leptina incrementa la señalización hipotalámica de la insulina, aumentando los niveles de factores centrales y periféricos involucrados en la modulación de la sensibilidad hepática a la insulina. La interacción entre ambas vías de señalización, así como la activación de las vías de señalización intracelulares de la leptina e insulina está directamente relacionada con la captación de glucosa y la síntesis de glucógeno, así como la inhibición de la gluconeogénesis. Todo ello se refleja en un mejor control de la glucosa. De estos estudios se han derivado varias publicaciones relevantes.