



TESIS DOCTORAL SAID LHAMYANI 2017

Tesis Doctoral

**PAPEL DE miR-21 EN LA ACTIVACIÓN DEL BROWNING.
UNA POSIBLE ESTRATEGIA PARA COMBATIR
LA OBESIDAD Y LA RESISTENCIA A LA INSULINA**

Said lhamyani

Directores:
Dra. Rajaa Elbekay Rizky
Dr. Francisco José Tinahones Madueño




Facultad de Medicina
Universidad de Málaga
Septiembre 2017



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Said Lhamyani

 <http://orcid.org/0000-0002-9830-9772>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



RESUMEN

Objetivos del estudio: La regulación de la expansión del tejido adiposo (TA) está relacionada con el desarrollo de la obesidad y las comorbilidades asociadas a ella, como la resistencia a la insulina. Es conocido que el microARN miR-21 juega un papel relevante en la regulación de varios procesos fisiológicos controlando el crecimiento y la proliferación celular. Sin embargo, hasta la fecha, el papel de este miARN en la regulación de la funcionalidad del TA en relación con la obesidad y la resistencia a la insulina, no está bien definido. El objetivo del presente estudio fue estudiar la implicación del miR-21 en la regulación de la funcionalidad del TA y su relación con la obesidad y la resistencia a la insulina.

Materiales y métodos: Los niveles de expresión de miR-21 fueron medidos mediante qPCR en el TA visceral y subcutáneo de sujetos delgados sanos (n=10), obesos mórbidos sanos (n=10) y de ratones (C57BL/6J) sometidos a dieta estándar (DE, 10% kcal en grasa, n=10) y ratones obesos con dieta alta en grasa (DAG, 45% kcal en grasa, n=10). En el estudio *in vivo* los ratones obesos fueron tratados con mimic miR-21 (0,5µg) durante 8 semanas. Los ratones se pesaron 2 veces por semana. En estudio *in vitro*, los explantes de tejidos interescapulares procedentes de ratones delgados y las células 3T3-L1 fueron tratados con mimic miR-21. Los factores angiogénicos, adipogénicos, apoptóticos, termorreguladores y implicados en el *browning* fueron medidos mediante qPCR. Se usó la prueba t de student para el análisis estadístico.

Resultados: La expresión de miR-21 aumentó significativamente con la obesidad en ambos tejidos TAV y TAS de humano y de ratón. *In vivo*, el tratamiento con mimic miR-21 redujo la ganancia de peso y mejoró la sensibilidad a la insulina en comparación con el control. No se notó ninguna diferencia en la actividad locomotora y

la ingesta entre los dos grupos de ratones. El tratamiento in vivo e in vitro con mimic miR-21 aumentó significativamente la expresión de los genes termorreguladores y activadores del *browning*, Ucp1, Pgc-1 α , Ppar γ , Prdm 16, Cidea, Vegf-A y Fgf21 en la grasa marrón y la grasa *beige*. Además, el tratamiento con mimic miR-21 aumentó la expresión del marcador de la grasa *beige* Tmem 26 en la grasa *beige* y la grasa blanca. En 3T3-L1, el tratamiento con mimic miR-21 reguló la expresión de los factores angiogénicos, adipogénicos, apoptóticos, tales como las isoformas VEGFs, las angiopoyetinas, Timp-3, Bcl-2, Casp3, Bid, Ppar γ , Cebp α , Fasn y Irs-1.

Conclusión: Este estudio muestra el potencial papel que puede jugar el miR-21 en la activación de la termogénesis y el *browning*, mediante la activación del Ucp1, Pgc-1 α , Prdm 16, Ppar γ , Fgf21, Cidea, Vegf-A y Tmem 26, induciendo así la reducción de la ganancia de peso y mejorando la sensibilidad a la insulina.

CONCLUSIONES

1. En TAV y TAS los niveles de expresión de miR-21 aumentan con la obesidad tanto en humano como en ratón.
2. El tratamiento *in vivo* con mimic miR-21 induce una reducción en la ganancia de peso y una mejoría en la sensibilidad a la insulina en ratones sometidos a dieta alta en grasa.
3. Estos primeros resultados indican que el efecto de miR-21 sobre el control del peso y de la sensibilidad a la insulina podría ser a través de la regulación de la funcionalidad del tejido adiposo blanco.
4. Los niveles de expresión de las isoformas VEGFs varían con la obesidad y la resistencia a la insulina en el TAV y TAS. Las alteraciones en la expresión de las isoformas VEGF-B, VEGF-C y VEGF-D pueden ser relacionadas con la obesidad y la resistencia a la insulina, mientras que VEGF-A podría tener un efecto de compensación de estas alteraciones.
5. El estudio *in vitro* con mimic miR-21 confirmó la implicación de miR-21 en la regulación de los factores angiogénicos, adipogénicos, apoptóticos, lipogénicos y implicados en la señalización de la insulina.
6. MiR-21 parece tener un papel relevante en la regulación de la funcionalidad del tejido adiposo y por lo tanto podría ser un factor determinante en la obesidad y la resistencia a la insulina.



7. Los efectos *in vitro* e *in vivo* de mimic miR-21 sobre la activación de la expresión de los genes reguladores de la termogénesis y del browning; Ucp1, Tmem 26, Pgc-1 α , Prdm 16 y Fgf-21 podría ser a través de la regulación de alguna de las vías de señalización de VEGF-A, p53 y TGF β 1.

8. MiR-21 podría ser un regulador clave en la reducción de la ganancia de peso y en la mejoría de la sensibilidad a la insulina a través de la regulación de procesos complejos que implican el crecimiento y la activación de las grasas *beige* y marrón y por lo tanto la activación del proceso de la termogénesis.