

# Análisis de expresión diferencial de genes relacionados con la obesidad mediante RNA-seq

Secuenciación y ómicas de próxima generación

Virginia García-Loygorri Arias, Rita Pellissa Valera, Samuel Pintos González, Tamara Noya Mosquera, Vanesa de las Heras Hermosilla, Yannis Avlonitis Egea, Teresa Carrión Mera

## INTRODUCCIÓN

Este trabajo presenta un análisis diferencial de expresión génica (DEG) mediante RNA-seq en seis perfiles metabólicos (tres de individuos normopeso y tres obesos grupo 2) representados por personajes de Los Simpson. La hipótesis plantea que ciertos genes se expresan de forma distinta según el estado metabólico, y el objetivo es identificar aquellos más relevantes en el contexto de la obesidad. El análisis RNA-seq permite cuantificar de manera precisa la expresión génica, permitiendo la detección de genes clave para futuros estudios e intervenciones orientadas a mejorar la calidad de vida de los pacientes.

## METODOLOGÍA

Se ha llevado a cabo un estudio DEG de datos de RNA-seq considerando 37 genes. Inicialmente se ha realizado un control de calidad de las lecturas mediante fastQC, multiQC y fastp, seguido de un alineamiento contra secuencias de referencia y la cuantificación de las lecturas con el programa Salmon. Seguidamente, se ha realizado un análisis DEG mediante distintas librerías de R (DESeq2, EdgeR y Limma-Voom) acompañado de una visualización de datos mediante un graficado realizado con las herramientas ggplot2, EnhancedVolcano y pheatmap, empleando los análisis previamente evaluados con los estadísticos de glmQLFit() y glmQLFTest(). Por último, el estudio se ha completado con un enriquecimiento funcional mediante el uso de distintas bases de datos para interpretar el papel biológico de los genes identificados.

## RESULTADOS

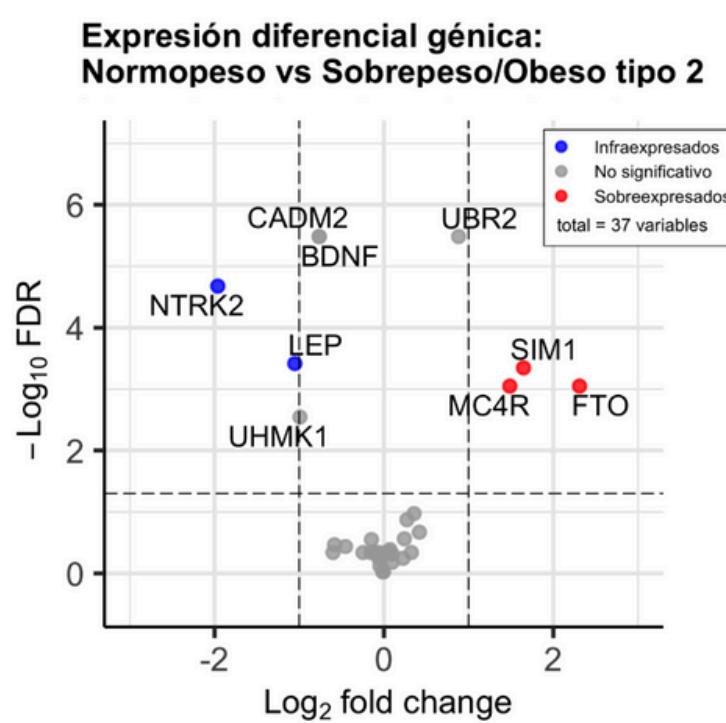


Figura 2. Volcano plot de DEG. Significancia y umbral de DEG: p-valor <0.05 y |Log Fold Change| > 1 respectivamente.

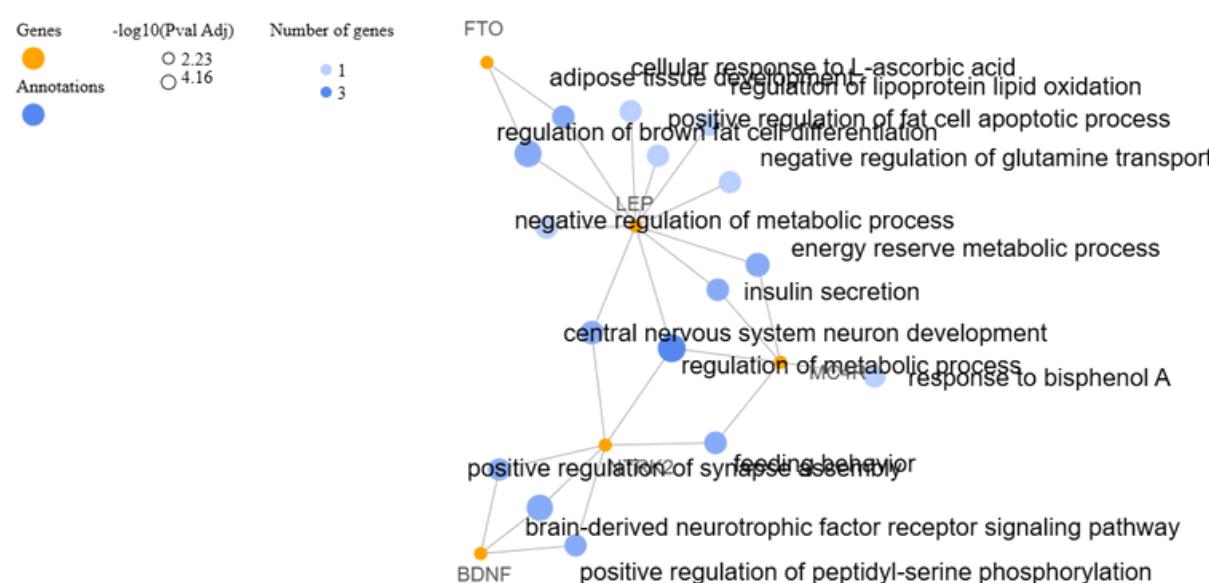


Figura 3. Rutas metabólicas donde están involucrados los genes diferencialmente expresados. Realizado con GeneCodis (KEGG).

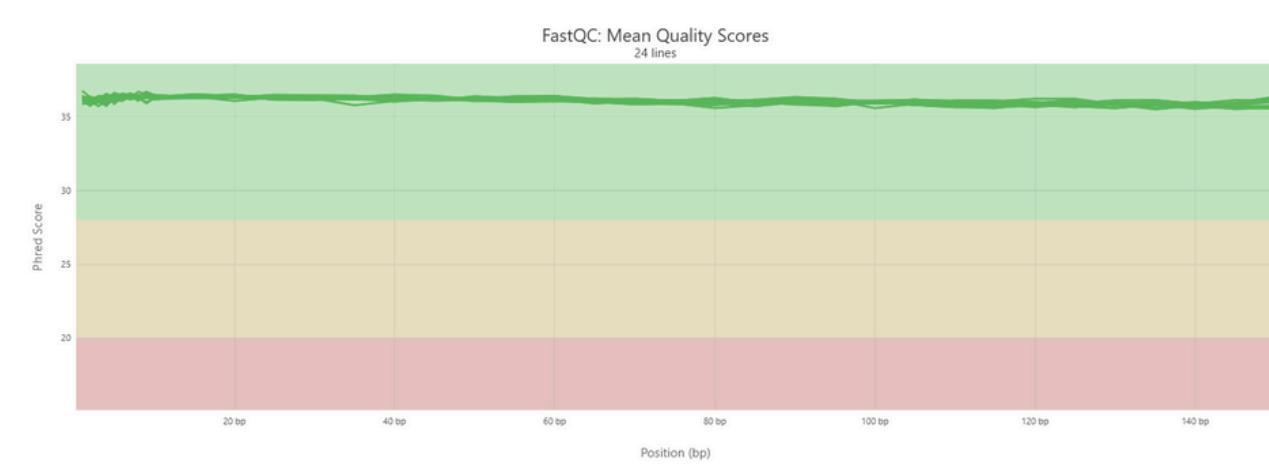


Figura 1. Calidad por base de las lecturas con FastQC (Phred score medio por posición).

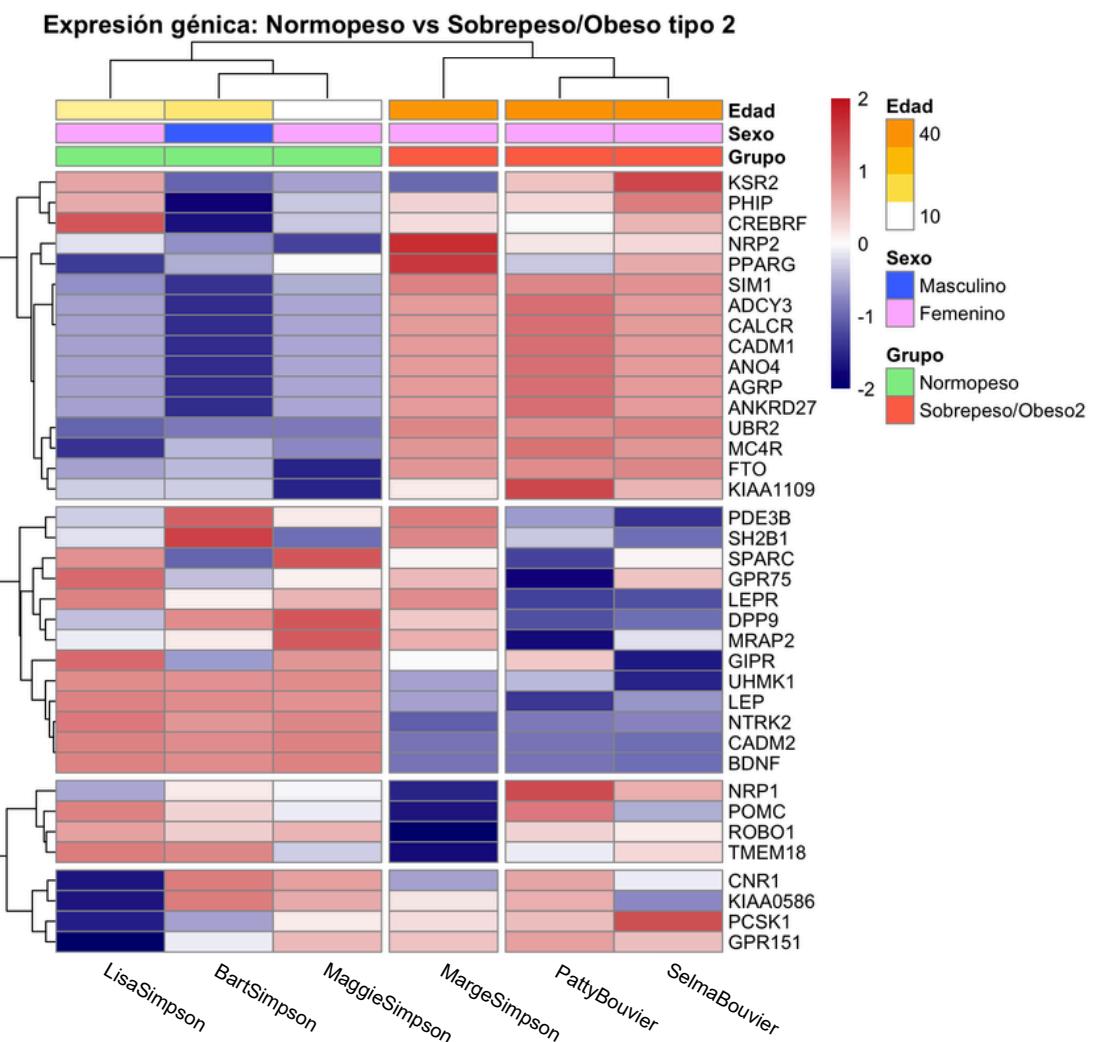


Figura 4. Heatmap de expresión diferencial. Refleja la expresión génica en base a los colores rojo (sobreexpresión) y azul (infraexpresión).

## DISCUSIÓN

El análisis de calidad de secuencias en crudo con fastQC se comparó con el análisis de secuencias filtradas y se observó que la calidad era muy similar, por lo que se decidió realizar los siguientes pasos del estudio con los datos crudos para evitar pérdida de información (Figura 1). Al mapear con Salmon, todos los fragmentos fueron asignados a los tránscritos, siendo la tasa de alineamiento del 100%.

Se seleccionó el análisis realizado con EdgeR, pues los resultados se situaban en un balance intermedio entre los demás métodos. Realizado el análisis de DEG, hay 9 genes con diferencias significativas ( $p\text{-valor} < 0.05$ ) de los cuales 5 están diferencialmente expresados en el grupo ( $|\text{Log Fold Change}| > 1$ ) (Figura 2).

La sobreexpresión de FTO, SIM1 y MC4R en el grupo con obeso 2 está relacionada con la regulación del apetito, la saciedad y la adipogénesis. Esto puede influir en que el individuo ingiera más comida y en una mayor acumulación de tejido adiposo. La infraexpresión de NTRK2 y LEP reduce la sensación de saciedad y aumenta el apetito.

Pese a no haber superado el umbral, CADM2, BDNF, UHMK1 y UBR2 tienen una DEG estadísticamente significativa, pues son interruptores neurológicos en las rutas del apetito y la saciedad (Figura 3).

## CONCLUSIONES

Existe una diferencia significativa de expresión de 9 genes entre el grupo normopeso y el grupo obeso 2, donde 5 están diferencialmente expresados. Estos genes, al estar relacionados con la regulación del apetito, metabolismo y obesidad, son los mayores responsables entre los 37 genes que se han seleccionado para explicar las diferencias entre los individuos de ambos grupos.

No obstante, se debería hacer estudios con una cantidad de genes mucho mayor, más individuos y de distintas procedencias para profundizar en el estudio de la obesidad en la población y encontrar patrones y rutas metabólicas muy definidas para el posible desarrollo de fármacos que mejoren la calidad de vida de las personas que padecen sobrepeso y obesidad.

Repositorio [GitHub](#) con el código, datos y análisis completos del estudio.

