

**Evaluación de una intervención personalizada basada en el análisis transcriptómico de muestras de sangre de pacientes con sobrepeso y obesidad**

**Evaluation of a personalized intervention based on transcriptomic analysis of blood samples from overweight and obese patients.**

## **Evaluación de una intervención personalizada basada en el análisis transcriptómico de muestras de sangre de pacientes con sobrepeso y obesidad**

Marina Jiménez<sup>1</sup>, Laura González<sup>1</sup>, Pol Ezquerro<sup>1</sup>, Jan Borràs<sup>1</sup>, Teresa Tarragó<sup>1</sup>, Alexandre Perera<sup>1,2</sup>, Jose Manuel Soria<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Exheus S.L., Departamento de I+D, Barcelona, España

<sup>2</sup> Centro de Investigación en Ingeniería Biomédica (CREB), Universitat Politècnica de Catalunya (UPC), Barcelona, España

<sup>3</sup> Unidad de Genómica en Enfermedades Complejas, Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

Correspondencia: Marina Jiménez.

Plaça de Pau Vila, 1 Bloc A, Planta 3, Porta 3A1, 08003 Barcelona

[marina.jimenez@exheus.com](mailto:marina.jimenez@exheus.com)

(+34) 676 37 50 72



**bmi journal**  
seco-seedo

## Resumen:

**Introducción:** El análisis cuantitativo de los niveles de ARNm en muestras de sangre es una técnica poco invasiva con múltiples aplicaciones en medicina personalizada. Sin embargo, todavía no se conocen en detalle los perfiles transcriptómicos sanguíneos de pacientes con sobrepeso u obesidad ni el impacto que tendrían sobre los niveles de expresión de sus genes las modificaciones en su estilo de vida.

**Objetivos:** Determinar si es posible realizar recomendaciones personalizadas a pacientes con obesidad o sobrepeso en base a su perfil transcriptómico sanguíneo y evaluar los cambios.

**Material y métodos:** Se trata de un estudio piloto observacional y descriptivo realizado durante 6 meses de seguimiento. La técnica empleada ha sido la secuenciación de ARNm por RNA-seq en muestras de sangre, el análisis de la expresión diferencial mediante algoritmos de Inteligencia Artificial y la elaboración de recomendaciones personalizadas.

**Resultados:** Se analizaron un total de 4 pacientes, 3 de ellos con sobrepeso y 1 con obesidad. El 100% mejoraron su perfil transcriptómico, peso corporal y marcadores de riesgo cardiovascular.

**Conclusiones:** La elaboración de recomendaciones personalizadas en base a los perfiles transcriptómicos se propone como procedimiento preventivo y resolutivo del sobrepeso y la obesidad. Los resultados obtenidos se validarán mediante un estudio con un número más elevado de pacientes.

## Palabras clave:

perfil transcriptómico, ARNm, genoma, expresión genética, inteligencia artificial.

## Introducción

La **obesidad** es una pandemia mundial que ha triplicado su incidencia desde 1975 según la OMS, convirtiéndose en una de las principales inversiones en salud pública [1,2]. En España, el exceso de peso supone un sobrecoste directo del 2% del presupuesto sanitario [3]. La obesidad es una enfermedad compleja caracterizada por la acumulación excesiva de grasa en el cuerpo y se diagnostica cuando el IMC es igual o superior a  $30 \text{ kg/m}^2$ . El IMC elevado es un factor de riesgo importante para enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2 y algunos tipos de cáncer [1].

La OMS sugiere estrategias individuales para prevenir la obesidad, como limitar la ingesta energética, consumir alimentos saludables y hacer actividad física [1,2]. En casos de obesidad extrema, se pueden considerar tratamientos farmacológicos o cirugía bariátrica [4], pero estas técnicas pueden llevar a

déficits nutricionales como la vitamina B12 o el hierro [4]. Además, algunos pacientes pueden volver a ganar peso si no adoptan hábitos de vida saludables y ejercicio físico.

Des de los ancestros existen genes ahorradores programados para almacenar grasa en períodos de escasez de alimentos. Sin embargo, en la actualidad, con la **abundancia de comida y el sedentarismo**, estos genes ya no son necesarios y pueden ser perjudiciales para la salud.

Según todo lo expuesto, la clave sigue siendo la modificación del estilo de vida y esto incluye seguir una alimentación saludable [1]. En este sentido, recientes investigaciones en el campo de la **genómica nutricional** aportan toda una serie de herramientas y conocimientos que permitirán ajustar a nivel individual una dieta saludable y específica para cada persona [5,6,7].

La genómica nutricional revela variaciones genéticas entre personas que pueden afectar la interacción de la alimentación y el medio ambiente en nuestra salud [8]. Por tanto, se necesita desarrollar nuevas estrategias para encontrar una pauta nutricional personalizada para cada individuo en el momento de querer introducir cualquier cambio, y no solo basada en su peso corporal o IMC [9,10,11].

El estudio del ADN permite evaluar la predisposición genética a enfermedades [12,13], mientras que el estilo de vida, la alimentación y el entorno pueden regular la expresión génica a través de **cambios epigenéticos**. Una dieta saludable y actividad física pueden ejercer efectos beneficiosos sobre la salud a través de **mecanismos epigenéticos** [14,15].

En este sentido, la **expresión génica** se refiere al proceso por el cual la información del gen se transcribe en ARN funcional; proceso que se inicia gracias a **factores de transcripción** que se unen al ADN y se transcriben en mensajes llamados ARN mensajeros (ARNm), los cuales finalmente generan proteínas.

El ARNm es importante porque es el intermediario entre el ADN y la traducción a proteínas, lo que permite cuantificar el nivel de expresión genética real. Por tanto, mediante el estudio del ARNm de una muestra de sangre se podrían generar perfiles de expresión e identificar vías metabólicas alteradas, lo que permitiría ofrecer recomendaciones personalizadas para mejorar la salud de personas con sobrepeso u obesidad. El trabajo presente es un estudio observacional piloto que busca explorar esta hipótesis y orientar el diseño de un estudio observacional con un mayor alcance.

## Material y método

Se trata de un estudio piloto observacional realizado con 4 pacientes y con una duración de 6 meses. El estudio se realizó incluyendo los pacientes con sobrepeso y/o obesidad. Se excluyeron del estudio aquellos individuos que se encontraban en tratamiento para pérdida de peso, que presentaban comorbilidades asociadas a la obesidad o alguna enfermedad grave, que tuvieran alergias o intolerancias alimentarias múltiples, que realizaran trabajo por turnos, o que presentaran algún trastorno de la conducta alimentaria.

Las muestras de sangre se recogieron en tubos PAX gene, los cuales mantienen las muestras en condiciones óptimas durante un máximo de 48h. Seguidamente se hizo la extracción del ARNm y posteriormente se secuenciaron mediante RNA-Seq y la expresión genética diferencial de todo el genoma se analizó mediante algoritmos de Inteligencia Artificial desarrollados por Exheus. Para analizar los datos se generó un modelo estadístico de varianza de la expresión génica y se utilizó dicha varianza para analizar desviaciones o anomalías en una muestra de un paciente respecto a la varianza determinada como normal.

Los voluntarios fueron citados en ayunas en el Centre de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau de Barcelona, donde se les pidió que firmaran el consentimiento informado y se procedió a evaluar diferentes parámetros antropométricos. Después una enfermera realizó la extracción de sangre y seguidamente se recogieron los datos de los voluntarios sobre la ingesta alimentaria y actividad física.

En base al perfil de expresión del ARNm se realizó una intervención personalizada de hábitos de vida y pautas alimentarias y se les hizo un seguimiento durante 6 meses mediante llamadas telefónicas y videollamadas a través de la plataforma *Microsoft Teams*. A los 6 meses se les volvió a realizar el análisis del perfil transcriptómico siguiendo la misma metodología.

En función del perfil de expresión del ARNm de cada paciente, se establecieron pautas alimentarias personalizadas. Estas recomendaciones se fundamentan en las vías metabólicas alteradas con el fin de mejorar su expresión. Además de las modificaciones alimentarias, se incluyeron cambios en el estilo de vida, tales como la regulación de los horarios de sueño y los ritmos circadianos, la restricción calórica, la suplementación, la implementación de pautas de ejercicio específicas, así como la promoción o restricción de ciertos alimentos según su composición nutricional. La individualización de estas recomendaciones en función del perfil de expresión del ARNm de cada paciente contribuyó a una mejora en su estado de salud y calidad de vida.

En este sentido, en el ámbito de la nutrición, se ha demostrado que la expresión del ARNm puede ser utilizada para evaluar el estado nutricional y para identificar los nutrientes que se encuentran en déficit o en exceso. Por ejemplo, la expresión del ARNm de proteínas transportadoras de hierro puede

ser utilizada como indicador de deficiencia de hierro. De manera similar, la expresión del ARNm de genes relacionados con la respuesta inflamatoria puede ser utilizada para evaluar la gravedad y la evolución de enfermedades inflamatorias crónicas.

Para validar los resultados obtenidos se compararon los resultados con una bioquímica estándar de los parámetros más representativos del riesgo cardiovascular, incluyendo los valores de glucosa en ayunas, triglicéridos, colesterol LDL, marcadores hepáticos AST (GOT) y homocisteína. La vitamina D 25-OH también se tuvo en cuenta por su enorme incidencia en el sistema inmune, pero principalmente porque se ha comprobado que en personas con un exceso de grasa corporal puede verse disminuida.

También se utilizó el test de bienestar psicológico SF-36 [16]. Es un cuestionario de 36 ítems informado por el paciente que cubre ocho dominios de salud: funcionamiento físico, dolor corporal, limitaciones de roles debido a problemas de salud física, limitaciones de rol debido a problemas personales o emocionales, bienestar emocional, funcionamiento social, energía/fatiga y percepciones generales de salud. Los puntajes para cada dominio varían de 0 a 100, y un puntaje más alto define un estado de salud más favorable.

Por último, se tomaron medidas antropométricas (composición corporal y perímetro de cintura) a tiempo inicial y final.

El protocolo se aprobó por el Comité de Ética de la Universidad de Barcelona. El código asignado al estudio piloto fue IIBSP-SOB-2022-109.

## Resultados

Se recogen los datos y resultados de los participantes en la siguiente tabla (Tabla 1):

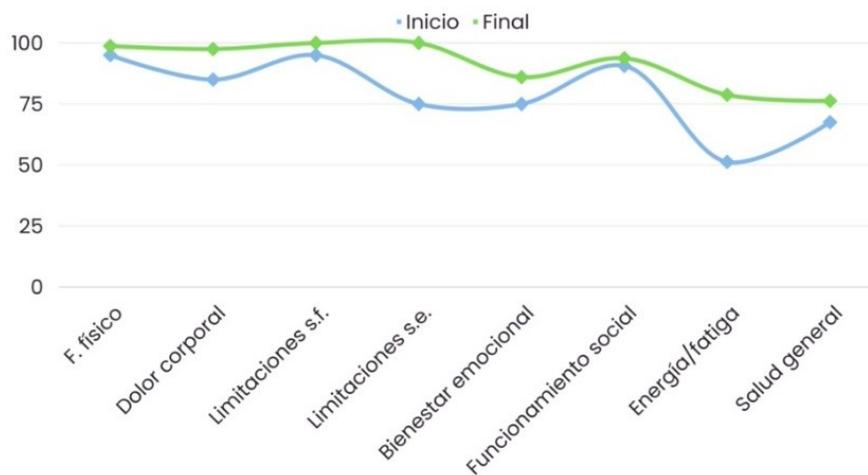
Paciente 1		Paciente 2	
Inicio	Final	Inicio	Final
IMC: 26,6 Perímetro de cintura: 87cm Peso: 75,7kg	IMC: 23,7 Perímetro de cintura: 86cm Peso: 72kg	IMC: 25 Perímetro de cintura: 91cm Peso: 78kg	IMC: 24,1 Perímetro de cintura: 80cm Peso: 70,7kg
Paciente 3		Paciente 4	
Inicio	Final	Inicio	Final
IMC: 30,9 Perímetro de cintura: 114cm Peso: 111,6kg	IMC: 28,7 Perímetro de cintura: 105cm Peso: 103,7kg	IMC: 29,7 Perímetro de cintura: 100cm Peso: 78kg	IMC: 26,8 Perímetro de cintura: 85cm Peso: 70,4kg

Tabla 1. Datos demográficos

Los resultados fueron los siguientes:

Para valorar el estado de salud general de los participantes se utilizó el cuestionario validado SF-36.

La puntuación media de los participantes al inicio del estudio piloto fue de 80 +/- 9.9 y a los 6 meses alcanzó la puntuación media de 91 +/- 5.16, lo cual demostró que la percepción subjetiva de su salud había mejorado después de seguir las recomendaciones pautadas, tal y como se muestra en la *Figura 1*.



*Figura 1. Representación de los resultados del cuestionario de salud SF-36.*

En cuanto a los resultados obtenidos en la bioquímica estándar, se observó que todos los marcadores de riesgo cardiovascular mejoraron de forma significativa, incluso la vitamina D 25-OH, con una relación inversamente proporcional a los niveles de grasa, tal y como aparece en la *Figura 2*.

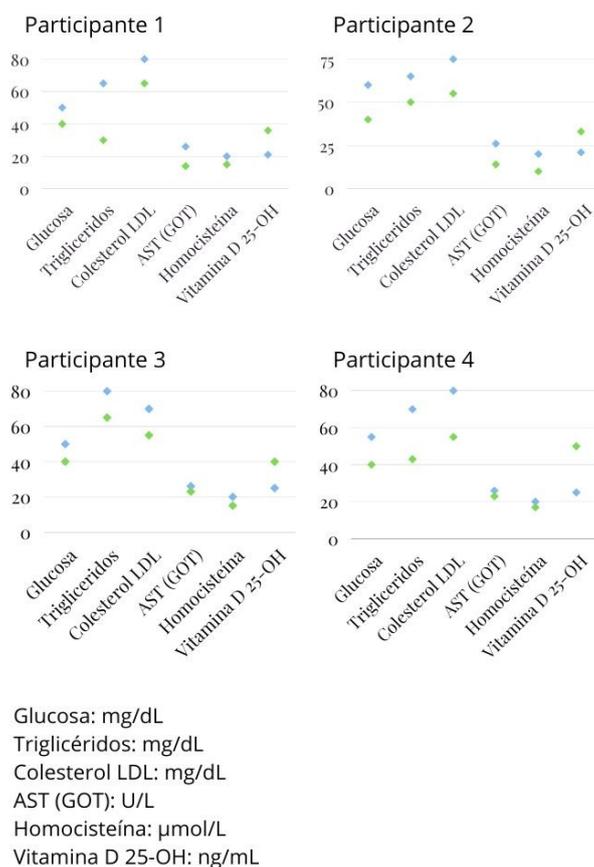


Figura 2. Parámetros bioquímicos representativos del riesgo cardiovascular

Con respecto a los resultados que se muestran en la Figura 2, los puntos en color azul representan los resultados de los parámetros bioquímicos al inicio del estudio piloto, y los puntos en color verde representan los resultados al final.

En referencia a las medidas antropométricas fueron también positivas y tanto en el peso como en el perímetro de cintura se obtuvieron puntuaciones favorables con respecto al inicio del estudio. La media obtenida para la pérdida de peso fue de 6.6kg +/- 1.7 y de 14cm +/- 5.09 en el caso del perímetro de cintura.

Por último, en cuanto a la expresión génica se vieron cambios reveladores en la mayoría de las vías metabólicas que salieron alteradas en una primera instancia (nombradas bajo la codificación del mapa de rutas *Kegg Pathway*) [17].

En el participante 1, la vía metabólica “*Propanoate metabolism*” mejoró de 98 a 22, en una escala cuantificada del 0 al 100, siendo cero “muy bien” y 100 “muy alterado”. En el participante 2, la vía metabólica “*PPAR signaling pathway*” mejoró de 91 a 25.

También se percibieron cambios espectaculares en vías metabólicas relacionadas con la inflamación y el sistema inmune; tales como “*IL-17 signaling pathway*” o “*B cell receptor signaling pathway*”. “*Non-alcoholic fatty acid disease*” y “*Synthesis and degradation of ketone bodies*” fueron otras de las vías metabólicas más significativas en cuanto al estado del sistema endocrino de los participantes del estudio piloto.

Los cambios percibidos en las vías metabólicas de los pacientes 1 y 2 se atribuyeron a las recomendaciones personalizadas asignadas en cada caso. Por ejemplo, sabemos que el propanoato, también conocido como propionato, es un ácido graso de cadena corta producido por la microbiota intestinal durante la fermentación de la fibra alimentaria. El metabolismo del propanoato implica varios pasos, incluida su conversión en propionil-CoA, un intermediario clave en muchas vías bioquímicas.

En resumen, se necesita de fibra alimentaria, ciertos micronutrientes y una buena composición de la microbiota para producir sustancias beneficiosas como el propanoato, el cual ejercerá su función antiinflamatoria a la vez que también se utilizará como fuente de energía. Por todos los motivos expuestos, se hace una búsqueda bibliográfica científica y actualizada de toda la información disponible para poder hacer un buen abordaje y mejorar esta vía metabólica.

Algunos ejemplos del plan de recomendaciones propuestos en este paciente:

- ✓ Consumir una dieta rica en fibra: La fibra dietética es un sustrato importante para la producción de propionato por las bacterias intestinales.
- ✓ Suplementos de prebióticos y probióticos: Los prebióticos son fibras no digeribles que estimulan el crecimiento de bacterias intestinales beneficiosas, mientras que los probióticos son microorganismos vivos que pueden proporcionar beneficios para la salud.
- ✓ Ejercicio físico: El ejercicio regular puede aumentar la diversidad de la microbiota intestinal y mejorar la función intestinal, lo que puede mejorar el metabolismo del propionato.
- ✓ Suplementación de micronutrientes: Algunos nutrientes, como la vitamina B12, son importantes para el metabolismo del propionato en el organismo ya que forman parte de enzimas que intervienen en este proceso.

## Discusión

La técnica mínimamente invasiva utilizada en este trabajo para analizar los niveles de ARNm de todos los genes del genoma parece ser muy favorable y con grandes expectativas de futuro. Ya que estos resultados preliminares

indican que a partir de ARNm aislado de una muestra de sangre es posible obtener información cuantitativa de la expresión de los genes de diferentes tejidos del cuerpo además de la expresión de las células sanguíneas dando una visión integral de los niveles de expresión de todo el cuerpo. De este modo, se elimina la realización de una biopsia de un tejido determinado la cuál es una práctica muy invasiva y no es aplicable a estrategias de medicina personalizada como la que se plantea en este trabajo.

El impacto esperado de este proyecto se focaliza en distintos ámbitos:

En primer lugar, se espera poder abordar un gran problema, persistente hoy en día, como lo son el sobrepeso y la obesidad. Relacionado con este punto, se pretende poder crear una nueva solución que permita aplicar una nutrición totalmente personalizada y a tiempo real a través del análisis de la expresión genética mediante IA.

En cuanto al impacto tecnológico, es interesante destacar la novedosa herramienta tecnológica utilizada para realizar el análisis de los datos y, por otro lado, se pretende reducir el coste económico sanitario total que supone el tratamiento del sobrepeso y la obesidad.

Por último, el primer y más importante beneficio en cuanto al estilo de vida de los pacientes es que ellos mismos son capaces de seguir el planteamiento propuesto y son plenamente conscientes de cómo deben hacerlo. Un punto importante que destacar en todo este proceso es que el paciente se implica y puede ver y comprobar los beneficios y cambios experimentados en primera persona, ya que no se requiere de ninguna intervención quirúrgica invasiva y/o medicamento que les impide tomar las riendas del camino a seguir hacia una mejor salud y calidad de vida.

## **Conclusiones**

En general, nuestros resultados muestran el potencial de la tecnología de Exheus como una nueva herramienta para el tratamiento personalizado del sobrepeso y la obesidad. Dichos resultados preliminares abren el camino a la realización de un estudio clínico para validar la metodología.

El potencial y punto clave de esta herramienta es su incidencia en la prevención del desarrollo de futuros desequilibrios asociados a esta enfermedad, además de poder optimizar la salud del paciente en un momento concreto, aportando recomendaciones de valor y totalmente personalizadas en base a los perfiles transcriptómicos pertinentes.

A día de hoy ya sabemos que una misma dieta o recomendación no es útil ni eficaz para todo el mundo, aunque la patología o el origen sea el mismo, pues

cada persona y manera de funcionar del organismo es distinta y eso mismo requiere de una atención monitorizada y personalizada.

### **Conflictos de intereses**

M. Jiménez, L. González, P. Ezquerro, J. Borràs, T. Tarragó y A. Perera son empleados de Exheus S.L. J.M. Soria, T. Tarragó y A. Perera son cofundadores y accionistas de Exheus S.L.

### **Bibliografía**

1. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15:288–98.
2. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso [Internet]. Junio 2021 [Consultado 25 Enero 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. Hernández Á, Zomeño MD, Dégano IR, Pérez-Fernández S, Goday A, Vila J, et al. Excess Weight in Spain: Current Situation, Projections for 2030, and Estimated Direct Extra Cost for the Spanish Health System. *Rev Española Cardiol.* 2019;72:916-924.
4. Nguyen NT, Varela JE. Bariatric surgery for obesity and metabolic disorders: State of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14:160– 9
5. Marcum JA. Nutrigenetics/Nutrigenomics, Personalized Nutrition, and Precision Healthcare. *Curr Nutr Rep.* 2020;9:338–45.
6. Mullins VA, Bresette W, Johnstone L, Hallmark B, Chilton FH. Genomics in personalized nutrition: Can you “eat for your genes”? *Nutrients.* 2020;12:3118.
7. Bush CL, Blumberg JB, El-Sohemy A, Minich DM, Ordovás JM, Reed DG, et al. Toward the Definition of Personalized Nutrition: A Proposal by The American Nutrition Association. *J Am Coll Nutr.* 2020;39:5–15.
8. Garcia-Baillo B, El-Sohemy A. Recent advances and current controversies in genetic testing for personalized nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2021;24:289–95.
9. Shibutami E, Takebayashi T. A scoping review of the application of metabolomics in nutrition research: The literature survey 2000–2019. *Nutrients.* 2021;13:3760.
10. Riedl A, Gieger C, Hauner H, Daniel H, Linseisen J. Metabotyping and its application in targeted nutrition: An overview. *Br J Nutr.* 2017;117:1631–44.

11. Matusheski N V., Caffrey A, Christensen L, Mezgec S, Surendran S, Hjorth MF, et al. Diets, nutrients, genes and the microbiome: Recent advances in personalised nutrition. *Br J Nutr.* 2021;126:1489–97.
12. Ferguson LR, De Caterina R, Görman U, Allayee H, Kohlmeier M, Prasad C, et al. Guide and Position of the International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics on Personalised Nutrition: Part 1 - Fields of Precision Nutrition. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2016;9:12–27.
13. de Toro-Martín J, Arsenault BJ, Després JP, Vohl MC. Precision nutrition: A review of personalized nutritional approaches for the prevention and management of metabolic syndrome. *Nutrients.* 2017;9:913.
14. Shock T, Badang L, Ferguson B, Martinez-Guryn K. The interplay between diet, gut microbes, and host epigenetics in health and disease. *J Nutr Biochem.* 2021;95:108631.
15. Marousez L, Lesage J, Eberlé D. Epigenetics: Linking early postnatal nutrition to obesity programming? *Nutrients.* 2019;11:2966.
16. Laucis, Nicholas C., Ron D. Hays, and Timothy Bhattacharyya. "Scoring the SF-36 in orthopaedics: a brief guide." *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 97.19 (2015): 1628.
17. KEGG PATHWAY Database. (s. f.).  
<https://www.genome.jp/kegg/pathway.html>



bmi journal  
seco-seedo