



P-064 - PERFIL DE MIRNA MEDIANTE NGS EN PACIENTES CON DM1

P. Morales Sánchez^{a,2}, C. Lambert^a, A. Cobo Irusta^{a,3}, E. Delgado Álvarez^{a,2,3,4}, E. Menéndez Torre^{a,2,3,4}, S. Rodríguez-Rodero^{a,2,5} y P. Pujante Alarcón^{a,3}

^aInstituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). ^cHospital Universitario Central de Asturias (HUCA). ^dUniversidad de Oviedo. ^eCentro de Investigación en Nanomateriales y Nanotecnología (CINN-CSIC).

Resumen

Introducción: La diabetes mellitus tipo 1(DM1) se caracteriza por la secreción insuficiente de insulina por las células β -pancreáticas dando lugar a la desregulación de la homeostasis de la glucosa en sangre. Un control ineficiente de la misma favorece el desarrollo de otras patologías. La búsqueda de biomarcadores para la detección temprana de la DM1 y la identificación de individuos en riesgo de desarrollar complicaciones podría ayudar en el manejo clínico del paciente. Los miRNA son pequeñas moléculas de RNA (18-22nt) no-codificante que pueden modular la expresión génica. Su desregulación se ha relacionado con numerosas enfermedades, incluida la DM1. Pueden transportarse como moléculas estables en los fluidos corporales y reflejar lesiones tisulares, convirtiéndolos en candidatos ideales como biomarcadores.

Objetivos: Estudiar el perfil de expresión de miRNA en plasma de pacientes afectos por DM1 en comparación con sujetos no diabéticos para detectar marcadores de desarrollo de la enfermedad.

Material y métodos: Se analizó el perfil de expresión de miRNA mediante secuenciación de nueva generación (NGS) en plasma de pacientes DM1 ($n = 40$) y controles ($n = 20$), tras realizar una anamnesis médica y diferentes estudios bioquímicos. Para el preprocesamiento, cuantificación y perfil de expresión de los miRNA se utilizó miRDeep2. Posteriormente, se filtraron, normalizaron y corrigieron las lecturas para encontrar aquellos diferencialmente expresados mediante edgeR. Fueron incluidos los miRNAs con al menos una lectura en la mitad de las muestras. Se consideraron de mayor expresión los que presentaban valores de superiores log2FoldChange a 1,2 e inferiores a -0,58 de menor expresión (p-valor 0,05 en ambos casos). La predicción de genes diana de los miRNA diferenciales se estableció utilizando el programa TargetScan. Finalmente, se realizó el análisis de las rutas implicadas en distintos procesos biológicos en REVIGO.

Resultados: En el estudio antropométrico no se observaron diferencias en peso, porcentaje total de grasa corporal ni perímetro de cintura entre pacientes con diabetes y controles. En el análisis bioquímico se detectaron diferencias en glucosa basal ($p < 0,01$), HbA_{1c} ($p < 0,01$) y péptido C ($p < 0,01$). Siguiendo los criterios descritos, de un total de 568 miRNA se encontraron 14 con mayor expresión y 23 con menor en DM1 respecto a los controles. Se identificó un enriquecimiento en procesos biológicos asociados a síntesis de macromoléculas, respuesta celular a estímulos y morfogénesis de estructuras anatómicas. Destaca la sobreexpresión significativa de 3 miembros de la familia miR-200 en DM1 asociados a procesos como inflamación, disfunción endotelial, fibrosis en la retina, nefropatía diabética o hipertrofia de cardiomocitos.

Conclusiones: Los pacientes con DM1 presentan un perfil de miRNA circulantes diferente al de los individuos sanos. Las rutas moleculares alteradas sugieren que estos miRNA pueden estar implicados en

procesos metabólicos y reparación de tejidos en patologías que acompañan a la DM1. Estudios posteriores serán necesarios para comprobar la implicación de la familia miR-200 en el desarrollo de la enfermedad.