



## CO-048 - REGULACIÓN POR ÁCIDOS GRASOS DE LOS NIVELES DE METILACIÓN DEL PROMOTOR DEL MIR-126 Y DE SUS NIVELES DE EXPRESIÓN EN CÉLULAS HUVECS

*A. Lago Sampedro<sup>a,3,4</sup>, I. González-Molero<sup>a</sup>, N. Colomo<sup>a</sup>, S. Lhamyani<sup>a,2</sup>, G. Rojo-Martínez<sup>a,2,4</sup>, S. García-Serrano<sup>a,4</sup> y E. García-Escobar<sup>a,4</sup>*

<sup>a</sup>UGC Endocrinología y Nutrición (Hospital Regional Universitario de Málaga). <sup>b</sup>IBIMA. <sup>c</sup>ECAI de Genómica (IBIMA). <sup>d</sup>CIBERDEM.

### Resumen

**Objetivos:** El microRNA miR-126 ha sido propuesto como agente terapéutico para la diabetes por su papel en el mantenimiento de la integridad vascular que se asocia con la aparición y desarrollo de complicaciones de la diabetes; sin embargo, los factores y mecanismos que regulan sus niveles no se conocen totalmente. Así, nos propusimos examinar los efectos de los ácidos grasos oleico y linoleico sobre los niveles de miR-126 en células HUVECs y su posible relación con el estado de metilación de su promotor.

**Material y métodos:** Células HUVECs fueron tratadas 24 horas con 100  $\mu$ M de ácido oleico, linoleico y una mezcla 1:1 de ambos (mix). Dos grupos control con células cultivadas en medio con o sin BSA (vehículo) fueron incluidos. Tras los tratamientos, células y sobrenadantes fueron recogidos. Los niveles de miR-126 se determinaron mediante PCR a tiempo real. El grado de metilación del promotor del miR-126 fue determinado mediante el método de pirosecuenciación del DNA convertido con bisulfito. Los cambios en los niveles de miR-126 y metilación de su promotor en función de los tratamientos se analizaron mediante los test de Kruskal-Wallis y Mann-Whitney. La relación entre los niveles de miR-126 y el porcentaje de metilación se estudió mediante el test de correlación de Spearman.

**Resultados:** No encontramos diferencias en las variables estudiadas entre los grupos control con y sin BSA. Los valores medios  $\pm$  error típico de los niveles de miR-126 intracelular, en sobrenadantes y los niveles de metilación de su promotor aparecen en la tabla. Los niveles de expresión de miR-126 en células tratadas con ácidos grasos fueron significativamente mayores comparado con el grupo control con BSA (oleico:  $p = 0,03$ ; linoleico:  $p = 0,03$ ; mix:  $p = 0,008$ ), siendo el efecto del tratamiento mix significativamente mayor que los tratamientos individuales (oleico:  $p = 0,008$ ; linoleico:  $p = 0,008$ ). Los tratamientos con ácidos grasos redujeron significativamente los niveles de metilación del promotor del miR-126 (oleico:  $p = 0,03$ ; linoleico:  $p = 0,03$ ; mix:  $p = 0,008$ ), los cuales correlacionaron inversamente con los niveles de expresión del microRNA ( $r = -0,75$ ;  $p < 0,001$ ). Solo el tratamiento mix provocó un aumento significativo en los niveles de miR-126 en los sobrenadantes respecto al tratamiento control ( $p = 0,02$ ).

Niveles de miR126 y porcentaje de metilación del promotor según los tratamientos

	Control_BSA	Oleico	Linoleico	Mix
Expresión*	92,04 ± 10,02	174,35 ± 26,05	152,11 ± 19,33	338,86 ± 27,05
Niveles en sobrenadantes*	89,01 ± 9,40	94,05 ± 11,96	103,26 ± 8,03	155,41 ± 21,02
Metilación*	97,05 ± 9,71	56,29 ± 12,71	44,79 ± 11,78	33,79 ± 8,77

\*Porcentajes referidos al control sin BSA (100%).

**Conclusiones:** Los ácidos grasos oleico y linoleico parecen regular los niveles de expresión de miR-126 en células HUVECs con un efecto aditivo de ambos. Nuestros resultados sugieren la existencia de una modulación por parte de estos ácidos grasos del porcentaje de metilación del promotor del mir-126, que podría contribuir a explicar los cambios observados en sus niveles de expresión.