



## CO-014 - MIRNAS CIRCULANTES EN DIABETES TIPO 1 PEDIÁTRICA: BIOMARCADORES DE REMISIÓN Y DIANAS TERAPÉUTICAS

L. Gómez-Muñoz<sup>a</sup>, D. Perna-Barrull<sup>a</sup>, M. Murillo<sup>b</sup>, A. Valls<sup>b</sup>, J. Pérez<sup>c</sup>, R. Corripio<sup>c</sup> y M. Vives-Pi<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Inmunología, Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol (IGTP), Universidad Autónoma de Barcelona, Badalona, España. <sup>b</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Universidad Autónoma de Barcelona, Badalona, España. <sup>c</sup>Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Parc Taulí, Instituto de Investigación e Innovación Parc Taulí, Universidad Autónoma de Barcelona, Sabadell, España.

### Resumen

**Introducción:** La diabetes *mellitus* tipo 1 (DMT1) es una enfermedad autoinmunitaria causada por la destrucción de las células  $\beta$ ; por parte de los linfocitos T autorreactivos. Poco después de su diagnóstico y el inicio de la insulino terapia, muchos pacientes experimentan una fase transitoria de remisión parcial (RP). Este período se caracteriza por bajos requerimientos de insulina y un mejor control glucémico. Debido a su asociación con mecanismos inmunorreguladores y protectores de célula  $\beta$ , esta fase ofrece una potencial ventana terapéutica. Sin embargo, la falta de biomarcadores dificulta la caracterización de esta etapa y los posteriores intentos de inmunorregulación. Los microRNAs (miRNAs) son pequeñas moléculas de ARN que inhiben la expresión génica y que pueden regular procesos clave en la patogénesis de la DMT1.

**Objetivos:** Nuestro objetivo fue identificar miRNAs diferencialmente expresados (DEMs) durante la RP relacionados con procesos de inmunorregulación, dado que son moléculas estables y biomarcadores reproducibles en fluidos biológicos como la sangre.

**Material y métodos:** Para ello, se determinó el perfil de miRNAs en plasma de 17 pacientes pediátricos con DMT1 en diferentes etapas (diagnóstico y RP o no RP) y en 17 controles. Para evaluar la implicación del miRNA más desregulado en la autoinmunidad, administramos a ratones NOD (Non-Obese Diabetic) un inhibidor de miRNA o una sonda irrelevante como control negativo.

**Resultados:** Se identificaron 16 DEMs en pacientes con RP, 12 hiperexpresados y 4 inhibidos en comparación con los no remitentes, de los cuales algunos fueron validados por RT-qPCR en otra cohorte. Entre ellos, 14 DEMs presentaron genes diana involucrados en la respuesta inmunitaria, metabolismo, estrés y muerte celular. El miRNA más significativamente aumentado fue el miR-30d-5p ( $\text{Log}_2\text{FC} = 3,208$ ;  $p\text{-valor} = 0,0016$ ). La inhibición *in vivo* de miR-30d-5p causó cambios inmunológicos en los ganglios linfáticos pancreáticos: 1) aumento significativo de linfocitos T reguladores y de la expresión de *CD200*, 2) aumento tanto de linfocitos T  $\text{CD4}^+$  de memoria efectora como de  $\text{CD8}^+$  de memoria central, y 3) disminución de linfocitos  $\text{CD8}^+$  tipo preefector (linfocitos activados y previos a su diferenciación a efectores/memoria). En el bazo, el cambio más significativo fue una disminución de los linfocitos T PD-1+ y de la expresión de *PDCD1*. Además, la inhibición del miRNA mostró una tendencia a incrementar la insulinitis.

**Conclusiones:** Estos resultados sugieren que, en pacientes remitentes, el aumento de miR-30d-5p está relacionado con una disminución de la autoinmunidad contra los islotes, junto con una inhibición de linfocitos T mediada por PD-1. Esto podría frenar el ataque autoinmunitario, necesitando generar menos

células T reguladoras. En conclusión, el perfil diferencial de miRNAs en el plasma de pacientes con DMT1 durante la fase de RP muestra nuevos biomarcadores y destaca el papel inmunomodulador del miR-30d-5p.

Financiación: FIS PI18/00436 y PI22/00045; PIF-Salut (Gencat SLT017/20/000049); Fundación DiabetesCero.