



## P-013 - PERFIL DE MIRNAS SÉRICOS DIFERENCIALMENTE EXPRESADOS EN FUNCIÓN DE LA PRESENCIA DE DIABETES Y LA EXPOSICIÓN A CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA. ESTUDIO DI@BET.ES

W. Oualla Bachiri<sup>a,b,c,d</sup>, E. García Escobar<sup>a,d</sup>, A.M. Lago-Sampedro<sup>a,b,c,d</sup>, S. Valdés<sup>a,b,d</sup>, C. Maldonado-Araque<sup>a,b,d</sup>, V. Doulatram-Gamgaram<sup>a,b</sup> y G. Rojo-Martínez<sup>a,b,d</sup>

<sup>a</sup>UGC Endocrinología y Nutrición, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España. <sup>b</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Málaga, Plataforma Bionand, Málaga, España. <sup>c</sup>Universidad de Málaga, Málaga, España. <sup>d</sup>CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

### Resumen

**Introducción:** Los microRNAs son pequeñas moléculas de RNA no codificante que regulan a nivel postranscripcional el RNA mensajero. Hay evidencias de que la contaminación altera el perfil de expresión de miRNAs en el epitelio pulmonar y esto podría ser uno de los mecanismos epigenéticos relacionados con el desarrollo de procesos patológicos metabólicos.

**Objetivos:** Determinar miRNAs séricos diferencialmente expresados en sujetos con diabetes y/o expuestos a contaminantes PM10 y el efecto que tienen estos miRNAs sobre genes clave de rutas metabólicas asociadas a la diabetes.

**Metodología:** Los miRNAs se extrajeron del suero de sujetos del estudio [Di@bet.es](https://diabet.es) con grado de exposición a PM10 por encima del percentil 95 (exposición alta, n = 24: 12 con diabetes) y por debajo del percentil 5 (exposición baja, n = 24; 12 con diabetes). Los sujetos fueron pareados por edad, sexo, IMC y glucemia. La extracción de los miRNAs se realizó con el kit miRNeasy. Los niveles de miRNAs séricos se determinaron mediante *small RNAseq* en Ion Torrent®. La preparación de las librerías se realizó con el kit QIAseq® miRNA Library. El templado y la carga del chip con el kit Ion 540™ Kit-Chef e Ion 540™ Chip. Tras la secuenciación, el análisis bioinformático y estadístico de la expresión diferencial se realizó con el software de GeneGlobe Data Analysis de QIAgen acorde a lo indicado por el fabricante. El análisis de enriquecimiento funcional se realizó con la herramienta bioinformática DAVID.

**Resultados:** Se han encontrado 43 miRNAs diferencialmente expresados en sujetos con exposición alta a PM10 vs. baja controlado por diabetes (FDR 0,05) de los cuales, se han seleccionado 7 miRNAs (FDR 0,0001) como candidatos a estudio de validación en población completa y estudio funcional *in vitro* (tabla). También se han encontrado 2 miRNAs diferencialmente expresados en sujetos con diabetes vs. sin diabetes, controlando por contaminación PM10 (FDR 0,05). En el estudio de enriquecimiento funcional de los genes diana de estos 9 miRNAs (*downregulated*), se ha visto que se podrían estar implicados en enfermedades como el cáncer de pulmón, EPOC y diabetes mellitus tipo 2. Además están involucrados en rutas del sistema inmune, señalización de insulina y metabolismo de carbohidratos.

miRNAs diferencialmente expresados candidatos a validación según las condiciones de estudio.

| miRNA | <i>Fold change</i> | <i>Fp-value</i> |
|-------|--------------------|-----------------|
|-------|--------------------|-----------------|

Exposición a PM10 alta vs. baja, controlado por diabetes

|                 |        |                     |
|-----------------|--------|---------------------|
| hsa-miR-96-5p   | -4,558 | 5,936 <sup>-6</sup> |
| hsa-miR-25-3p   | -2,503 | 1,672 <sup>-5</sup> |
| hsa-miR-941     | -2,979 | 1,955 <sup>-5</sup> |
| hsa-miR-106b-3p | -3,514 | 1,955 <sup>-5</sup> |
| hsa-miR-191-5p  | -2,122 | 2,976 <sup>-5</sup> |
| hsa-miR-532-5p  | -2,991 | 3,114 <sup>-5</sup> |
| hsa-miR-140-3p  | -2,707 | 6,635 <sup>-5</sup> |

Diabetes vs. no diabetes, controlado por contaminación PM10

|                |        |                     |
|----------------|--------|---------------------|
| hsa-miR-184    | -8,680 | 1,217 <sup>-2</sup> |
| hsa-miR-144-3p | -1,894 | 4,936 <sup>-2</sup> |

**Conclusiones:** La exposición a niveles altos de contaminación y la presencia de diabetes tienen impacto en el perfil de expresión sérico de miRNAs que podría ser uno de los mecanismos subyacentes implicados en el desarrollo de enfermedades pulmonares y metabólicas.