



## P-47 - LA CARACTERIZACIÓN DEL MIRNAOMA DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN (EC) REVELA CAMBIOS TRANSCRIPTÓMICOS ASOCIADOS A LA COMPOSICIÓN TISULAR Y AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Luis Cervera-Seco<sup>1</sup>, Montse Baldán-Martín<sup>2</sup>, Samuel Fernández-Tomé<sup>3</sup>, Lorena Ortega Moreno<sup>4</sup>, Ana M. Aransay<sup>5</sup>, María Chaparro<sup>2</sup>, Javier P. Gisbert<sup>2</sup> y Urko M. Marigorta<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup>Integrative Genomics Lab, Centro de Investigación Cooperativa en Biociencias (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Derio. <sup>2</sup>Unidad de Gastroenterología, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-Princesa), Universidad Autónoma de Madrid, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid. <sup>3</sup>Departamento de Nutrición y Ciencia de los Alimentos, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid. <sup>4</sup>Área de Farmacología y Nutrición y Bromatología, Grupo de Investigación de Alto Rendimiento en Fisiopatología del Sistema Digestivo URJC: NeuGut-URJC, Departamento Ciencias Básicas de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid. <sup>5</sup>Genome Analysis Platform, CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Derio. <sup>6</sup>IKERBASQUE, Basque Foundation for Sciences, Bilbao.

### Resumen

**Introducción:** Los mecanismos de regulación génica mediados por microRNA (miRNA) desempeñan un papel importante en el desarrollo y susceptibilidad a la enfermedad de Crohn (EC). Estos reprimen la expresión de proteínas mediante inhibición o degradación. La evaluación del miRNAoma es una herramienta prometedora para identificar biomarcadores y clarificar mecanismos patogénicos. Pese a ello, aún no se ha caracterizado la variabilidad en el conjunto de miRNAs reguladores según importantes factores como nivel de actividad de la enfermedad, la localización del tejido y el tratamiento con infliximab.

**Métodos:** Generamos 120 perfiles transcriptómicos a partir de biopsias de íleon terminal y colon izquierdo del Hospital Universitario de la Princesa (Madrid). Esta cohorte está compuesta por 10 pacientes con endoscopia activa, 10 casos de EC quiescente y 10 controles (30 en total). La mitad de las muestras se incubaron con infliximab durante 18 horas a 37 °C y el resto con medio basal. Llevamos a cabo un análisis exploratorio de los datos para conocer los determinantes de la variabilidad de la expresión de los miRNAs, así como para detectar miRNA significativamente alterados.

**Resultados:** La localización tisular es el principal determinante de la variabilidad de expresión de los miRNA (10%). El modelo de partición de la varianza identificó 30 miRNAs cuya variabilidad explicada se maximiza entre regiones. Los efectos específicos del paciente también explican una proporción importante de la variabilidad total (3-7%). En total, identificamos 96 miRNA que se expresan de forma diferencial entre el íleon terminal y el colon izquierdo, con una sobrerrepresentación importante de moléculas implicadas en procesos de estrés y del desarrollo.

Entre ellos, tenemos a los miR200s y miR429, que están asociados con la supresión de la transición epitelio- mesénquima y están más expresados en el colon que en el íleon. También se observa una infrarrepresentación del miR196 en el íleon terminal. En cuanto a los efectos del tratamiento con infliximab, detectamos nueve miRNA desregulados que están asociados a respuesta celular. Estos incluyen miR200s y miR192, cuya diana es NOD2 y reduce la expresión de NF- $\kappa$ B. Nuestros resultados muestran una sobreexpresión del miR192 tras la incubación con infliximab ( $\log_2FC = 2,37$ ), que se asocia con una reducción de la expresión de TNF $\alpha$ ; y, en consecuencia, con una sobreexpresión inducida de miR192. Concluimos que este miRNA es una diana potencial para el desarrollo de terapias.

**Conclusiones:** Nuestro estudio revela que la localización tisular, y el subtipo de enfermedad son los principales determinantes del miRNAoma en EC. También identificamos algunos miRNAs específicos de tratamiento, como miR192 y miR200, enfatizando la necesidad de conocer los mecanismos dinámicos de regulación mediada por miRNAs, asociados a respuesta a fármacos.