



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^{a,b,c,d}, E. García Escobar^{a,d}, A.M. Lago-Sampedro^{a,b,c,d}, S. Valdés^{a,b,d}, C. Maldonado-Araque^{a,b,d}, V. Doulatram-Gamgaram^{a,b} y G. Rojo-Martínez^{a,b,d}

^aUGC Endocrinología y Nutrición, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España. ^bInstituto de Investigación Biomédica de Málaga, Plataforma Bionand, Málaga, España. ^cUniversidad de Málaga, Málaga, España. ^dCIBER 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://www.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 ⁻⁶
hsa-miR-25-3p	-2,503	1,672 ⁻⁵
hsa-miR-941	-2,979	1,955 ⁻⁵
hsa-miR-106b-3p	-3,514	1,955 ⁻⁵
hsa-miR-191-5p	-2,122	2,976 ⁻⁵
hsa-miR-532-5p	-2,991	3,114 ⁻⁵
hsa-miR-140-3p	-2,707	6,635 ⁻⁵
Diabetes vs. no diabetes, controlado por contaminación PM10		
hsa-miR-184	-8,680	1,217 ⁻²
hsa-miR-144-3p	-1,894	4,936 ⁻²

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.