



62 - EFECTO *EX VIVO* DE INFLIXIMAB EN LOS NIVELES DE EXPRESIÓN DE LOS *LONG NON-CODING RNAs* EN LA ENFERMEDAD DE CROHN

Montse Baldán-Martín¹, Cristina Rubín de Célix¹, Macarena Orejudo¹, Lorena Ortega², Samuel Fernández Tomé^{1,3}, Irene Soletó¹, Cristina Ramirez¹, Ricardo Arroyo⁴, Paloma Fernández⁴, Cecilio Santander¹, José Andrés Moreno-Monteaudo¹, María José Casanova¹, Fernando Casals¹, Sergio Casabona¹, Irene Becerro¹, Urko M. Marigorta⁵, Ana M. Aransay⁶, David Bernardo⁷, María Chaparro¹ y Javier P. Gisbert¹

¹Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-Princesa), Universidad Autónoma de Madrid (UAM) y Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid. ²Área de Farmacología y Nutrición y Bromatología, Departamento Ciencias Básicas de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid. ³Departamento de Nutrición y Ciencia de los Alimentos, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid. ⁴Instituto de Medicina Molecular Aplicada Nemesio Díez (IMMA-ND), Facultad de Medicina, Universidad San Pablo CEU, Madrid. ⁵Integrative Genomics Lab, CIC bioGUNE-BRTA and IKERBASQUE, Basque Foundation for Science, Bilbao. ⁶Genome Analysis Platform, CIC bioGUNE-BRTA y CIBERehd, Derio. ⁷Mucosal Immunology Lab, Unidad de Excelencia Instituto de Biomedicina y Genética Molecular (IGBM, Universidad de Valladolid-CSIC) y Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Valladolid.

Resumen

Introducción: En los últimos años, se ha demostrado que los *long non-coding RNAs* (lncRNAs) son reguladores clave de la transcripción de genes y juegan un papel importante en la patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal. Los lncRNAs están implicados en la regulación de la apoptosis de las células epiteliales intestinales, las interacciones célula-célula y la potenciación de la inflamación, entre otras funciones. Las terapias biológicas, consideradas las más potentes para controlar la enfermedad, solo logran la remisión un tercio de los pacientes. Por este motivo, es necesario conocer en profundidad los mecanismos de acción de los fármacos biológicos sobre la mucosa intestinal. Por lo tanto, nuestro objetivo fue esclarecer el efecto modulador *ex vivo* de infliximab sobre la expresión de lncRNAs en biopsias intestinales de pacientes con enfermedad de Crohn (EC).

Métodos: Se realizó un análisis transcriptómico de biopsias intestinales de íleon y colon de 30 pacientes [EC activa = 10, EC quiescente = 10, controles sanos (CS) = 10] para identificar los lncRNAs expresados diferencialmente que podrían estar modulados por infliximab. Las biopsias endoscópicas se cultivaron con o sin infliximab, y el transcriptoma se determinó mediante la expresión génica utilizando la tecnología Illumina. Se utilizaron distintas bases de datos (Ensembl Biomart, RNACentral y ToppGene) para buscar información sobre lncRNAs no anotados y datos sobre la localización (componente celular), proceso biológico y función molecular de los lncRNAs expresados diferencialmente.

Resultados: Los resultados transcriptómicos revelaron perfiles diferenciales de lncRNAs en biopsias de íleon de pacientes con EC activa, EC quiescente y CS en comparación con el colon, tanto

a nivel basal como tras el cultivo con infliximab. Estos lncRNA expresados diferencialmente estaban enriquecidos en vías moleculares como la proliferación, la apoptosis, la migración, la respuesta inflamatoria de los fibroblastos, la respuesta a cicatrización de heridas, la regulación postranscripcional de los genes inflamatorios y la activación de las vías de señalización de la proteína cinasa activada por mitógenos. En cuanto al efecto de infliximab, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la expresión de los lncRNAs entre las distintas comparativas de estudio en función de la localización intestinal, la presencia de enfermedad y la actividad.

Conclusiones: Hemos caracterizado el transcriptoma basal de lncRNAs en pacientes con EC (activa y quiescente) y CS, tanto en íleon como en colon izquierdo. Sin embargo, no se ha encontrado expresión diferencial de lncRNAs debido al efecto de infliximab. Estos resultados sugieren que la localización (íleon o colon) es el factor fundamental a la hora de analizar diferencias en la expresión de lncRNAs en el tejido intestinal.