**TL 19**

**ESTUDIO DE TRANSCRIPTÓMICA DE MIRNA Y PROTEÓMICA EN EXOSOMAS URINARIOS DE SUJETOS CON EXCESO APARENTE DE MINERALOCORTICOIDES NO CLÁSICO (AME-NC)**

Alejandra Tapia-Castillo2, Eric Barros Lamus2, Fidel Allende Sanzana1, René Baudrand Biggs2, Carmen Campino Johnson2, David Ortiz Canales2, Carolina Valdivia Pizarro2, Carlos Fardella Bello2, Cristian Carvajal Maldonado2

1Servicio Laboratorios Clínicos, Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, 2Departamento de Endocrinología, Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

**Contenido:**

La hipertensión arterial (HTA) dependiente de mineralocorticoides representa actualmente una de las formas secundarias de HTA más prevalente. Entre las causas más conocidas esta la deficiencia parcial de 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11β-HSD2) o también conocido como AME no-clásico (AME-NC), que representa cerca de un 7%. Los mecanismos asociados a AME-NC son pobremente entendidos. Esta búsqueda ha llevado a la identificación de nanovesículas de comunicación celular conocidas como exosomas, los cuales contienen moléculas bioactivas como miRNA y proteínas que reflejarían el metabolismo local de la célula de origen.

**Objetivo**: Identificar y analizar un perfil de miARN y proteínas de exosomas urinarios obtenidos de sujetos con AME no clásicos y sujetos sanos.

**Sujetos y métodos:** Se realizó un estudio transversal en 24 sujetos (10-65 años). Los sujetos se clasificaron como AME-NC (razón cortisol/cortisona (F/E) >p75, cortisona (E) <p25) y controles sanos. Se cuantificaron los niveles de F, E, aldosterona y actividad de renina en plasma. Los exosomas se obtuvieron a partir de muestras de orina matinal mediante ultracentrifugación diferencial y se caracterizaron con el analizador de nanopartículas NS300, microscopía electrónica y immunowesternblot anti-CD63 y anti-TSG101. El ARN exosomal total se aisló con reactivo Trizol. Se usó el kit IlluminaTrueSeq Small RNA y se secuenció por IlluminaNextSeq 500. Adicionalmente, se obtuvo un perfil proteómicoexosomal mediante HPLC-MS/MS. Los análisis bioinformáticos se realizaron con miRdeep2, PANTHER y STRING.

**Resultados:** Se identificaron 355/2822 miRNA en los exosomas urinarios, de los cuales 170 miRNA resultaron estar mayormente expresados y 185 miRNA fueron menos expresados en sujetos con AME-NC vs controles. Los análisis estadísticos indican que hsa-miR-204-5p (veces de cambio = 0.115; p = 0.001) y hsa-miR-192-5p (veces de cambio = 0.246; p = 0.03), presentan una expresión significativamente menor en sujetos AME-NC vs controles. Los análisis de ontología genética indican que ambos miRNA tendrían un rol en la biosíntesis de esteroides (hsa00100) y podrían regular el receptor de mineralocorticoides (MR). Identificamos alrededor de 350 proteínas exosomales, de las cuales 79 proteínas fueron comúnmente expresadas en ambos grupos y 23 proteínas fueron exclusivamente expresada en sujetos con AME-NC, destacando la proteína 14-3-3 (YWHAE, YWHAZ), RHOA y CDC42.

**Conclusión**. Este es el primer estudio que investiga el rol de los exosomas urinarios y detalla el patrón de expresión diferencial de miRNA y proteínas en sujetos con AME-NC, destacando la presencia de miR-204, miR-192 y las proteínas 14-3-3, RHOA y CDC42, las cuales participan en las vías de señalización mineralocorticoide y de GTPasas pequeñas.

**Financiamiento:** CONICYT-FONDECYT 1160695, 1160836, 1150437; FONDEQUIP EQM150023; MILENIO P09/17-F (ICM); CORFO 13CTI-21526-P1; SOCHED 2015-10.