

**MIR-192-5P, MIR-204-5P Y LET-7I-5P COMO POTENCIALES BIOMARCADORES DEL FENOTIPO DE EXCESO APARENTE DE MINERALOCORTICOIDE NO CLÁSICO (NC-AME).**

*Alejandra Tapia Castillo<sup>2</sup>, Eric Barros<sup>2</sup>, Andrea Vecchiola<sup>2</sup>, Morag Young<sup>1</sup>, Carlos Fardella<sup>2</sup>, Cristian Carvajal<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Hudson Institute of Medical Research, <sup>2</sup> Laboratorio de Endocrinología, Departamento de Endocrinología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

El exceso aparente de mineralocorticoides "no clásico" (NC-AME) es un fenotipo caracterizado por una alta relación de cortisol/cortisona (F/E) en suero, baja cortisona, una baja actividad de renina plasmática (ARP), alta fracción excretada de potasio (FEK) y presión arterial sistólica (PAS) normal a elevada. Presenta una prevalencia aproximada del 7% en la población general. Se asocia a un aumento de marcadores de daño renal (microalbuminuria) e inflamatorios (PCRus, TNF-alpha). Sin embargo, los mecanismos moleculares asociados al NC-AME son pobremente entendidos. Se ha planteado el uso de exosomas y su cargo (miRNA y proteínas) como herramienta biológica para identificar potenciales vías metabólicas asociadas a esta condición fisiopatológica.

**Objetivo:** Identificar miRNAs en exosomas urinarios asociado al fenotipo de sujetos con NC-AME.

**Sujetos y métodos:** Se realizó un estudio transversal en 24 sujetos (10-65 años). Los sujetos se clasificaron como NC-AME (razón F/E >p75, cortisona (E) <p25; n = 10) y controles sanos (n =15). Se determinó la PAS y la PA diastólica (PAD) y se cuantificaron los niveles de F, E, aldosterona, ARP y FEK. Los exosomas urinarios se aislaron mediante ultracentrifugación. Los miRNAs exosomales fueron secuenciados por Illumina Next Seq 500 y se determinó su expresión ("foldchange" (FC)) y significancia. La estadística se realizó con Mann-Whitney test y las asociaciones con Spearman (p<0.05).

**Resultados:** Sujetos de ambos grupos eran similares en edad, sexo, IMC. La ARP fue menor en NC-AME vs controles (1.2 [0.7 – 2.2] vs 2.1 [1.5 – 3.5]ng/ml\*h) y la FEK fue mayor en NC-AME vs controles (7.9 [6.0 – 9.0] vs 5.9 [4.7 – 7.2] 24h %; p=0.02). A nivel transcripcional, se observa una baja expresión de miR-192-5p y miR-204-5p en exosomas urinarios de NC-AME (p<0.05). Mientras que let-7i-5p (FC 2.66, p 0.07) muestra una tendencia a estar sobre-expresado en sujetos NC-AME. Identificamos una asociación entre mir-192-5p con ARP (r = 0.45; p 0.028) y miR-204-5p con PAS (r = -0.48, p 0.027) y con la razón F/E (r = -0.48; p 0.026). Análisis bioinformáticos identifican que miR-192-5p y miR-204-5p podrían regular la expresión del gen ATP1A2 (subunidad alpha bomba sodio/potasio) y miRNA let-7i-5p parece regular genes asociados a inflamación (IL-6) y fibrosis (COL11A2).

**Conclusión.** Identificamos una expresión diferencial en miRNA-192-5p y miRNA-204-5p. miRNA-192-5p es consistente en estudios confirmatorios como un potencial biomarcador del fenotipo NC-AME, el cual podría estar relacionado con genes asociados al control renal hidrosalino. Por otro lado, miRNA let-7i-5p podría ser regulador de los procesos inflamatorios observado en el fenotipo de estos sujetos. Estudios posteriores deben ser llevados a cabo para confirmar el rol de estos miRNA en la expresión génica y fisiopatología del NC-AME.

**Financiamiento:** CONICYT-FONDECYT 1170809, 1160695, 1160836, CONICYT-FONDEQUIP EQM150023, IMII P09/16-F (ICM-MINECON), CETREN-U, Beca doctoral Universidad del Desarrollo.