

**PERFIL PROTEÓMICO DE EXOSOMAS URINARIOS IDENTIFICA A ORM1 COMO POTENCIAL BIOMARCADOR DEL HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO.**

*Eric Barros Lamus<sup>3</sup>, Juan Pablo Rigalli<sup>1</sup>, JoostHoenderop<sup>1</sup>, René Bindels<sup>2</sup>, Andrea Vecchiola Cardenas<sup>3</sup>, Alejandra Tapia Castillo<sup>3</sup>, Carlos Fardella Bello<sup>4</sup>, Cristián Carvajal Maldonado<sup>4</sup>*

<sup>1</sup>Department of Physiology, Radboud Institute for Molecular Life Sciences, Nijmegen, Países Bajos. , <sup>2</sup>Department of Physiology, RadboudInstitutefor Molecular Life Sciences, Nijmegen, Países Bajos. , <sup>3</sup> Laboratorio de Endocrinología, Departamento de Endocrinología, Pontificia Universidad Católica de Chile, <sup>4</sup> Pontificia Universidad Católica de Chile.

El hiperaldosteronismo primario (HAP) es la causa más frecuente de hipertensión arterial secundaria, y representa ~10% de hipertensos esenciales. Recientemente se describió la presencia de formas subclínicas de HAP. El diagnóstico de HAP se realiza mediante la detección de una razón aldosterona/renina (ARR) elevada, junto con pruebas confirmatorias y estudios de imagen. Adicionalmente, se ha propuesto identificar nuevos biomarcadores que permitan complementar el diagnóstico de HAP y sus formas subclínicas. En este sentido, los exosomas urinarios han sido propuestos como potencial fuente de biomarcadores para HAP, dado que son principalmente vesículas renales liberadas a la orina con un cargo que refleja el contenido de las células de origen.

**Objetivo:** analizar el cargo de exosomas urinarios de pacientes hipertensos con ARR elevado e identificar potenciales biomarcadores diagnósticos de HAP.

**Diseño experimental:** se recolectó orina matinal de adultos sanos (n=16) e hipertensos con ARR elevado (ARR>25 [(ng/dl)/(ng\*ml/h)]) sospechosos de HAP (n=16). Exosomas urinarios fueron aislados mediante ultracentrifugación y caracterizados por inmunoblot, microscopía electrónica (TEM) y Nano Tracking Analysis (NTA). Se analizó el cargo proteómico de los exosomas mediante espectrometría de masa. Prism7 fue utilizado para análisis estadísticos. Comparaciones se realizaron mediante t-test/Mann-Whitney; p<0.05 fue considerado significativo.

**Resultados:** los exosomas urinarios aislados están enriquecidos en los marcadores CD9, CD63, TSG101 y mostraron una forma redondeada con tamaños comprendidos entre los 50-150nm determinados mediante TEM. Mediante NTA se determinó el tamaño promedio (115.5±4.5nm), moda (103.6±11.2nm) y concentración (1.2x10<sup>9</sup>±2.4x10<sup>8</sup> partículas/ml). La concentración de los exosomas urinarios mostró una correlación directa con la creatinina urinaria (r = 0.56; p = 0.002). Pacientes hipertensos con ARR elevado liberan un número mayor de exosomas urinarios (4.2x10<sup>9</sup>±7.8x10<sup>8</sup> vs. 2.5x10<sup>9</sup>± 2.8x10<sup>8</sup> partículas/mg de creatinina; p<0.05) y a su vez tienen vesículas significativamente más pequeñas que las de sujetos control (134.9 ± 4.4 vs 157.3 ± 7.3 nm; p<0.05). Además, exosomas urinarios de sujetos hipertensos con ARR elevado tienen 64 proteínas exclusivas y un aumento en la abundancia de la proteína ORM1 (alpha-1-acid glycoprotein 1) (32.7±0.3 vs 30.3±0.4 log2LFQ; p<0.001).

**Conclusión:** los sujetos con sospecha de HAP muestran cambios en la liberación, morfología y composición de sus exosomas urinarios respecto a sujetos control. El análisis proteómico en exosomas urinarios de tales sujetos identifica 64 proteínas exclusivas en HAP y sobreexpresión de la proteína ORM1, la cual podría ser un potencial biomarcador diagnóstico en HAP.

**Financiamiento:** FONDEQUIP-EQM150023, FONDECYT 1160695, IMMI-P09/17F, CONICYT 2117109 y Beca apoyo SOCHED 2018 (EBL).