

## EXPRESIÓN DE LA GLICOPROTEÍNA ALFA ÁCIDA - 1 Y EL MICRORNA MIR-21-5P COMO POTENCIALES BIOMARCADORES DE HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

JORGE A. PÉREZ<sup>1</sup>, ALEJANDRA TAPIA-CASTILLO<sup>1</sup>, MARÍA GABRIELA UGARTE<sup>1</sup>, CARLOS E. FARDELLA<sup>1</sup>, CRISTIAN A. CARVAJAL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

### Contenido:

**Introducción:** El hiperaldosteronismo primario (HAP) es la causa más común de hipertensión arterial (HTA) secundaria, alcanzando una prevalencia del 6-10%. Recientemente el HAP ha mostrado un amplio espectro clínico-fenotípico, que se extiende desde hipertensión severa a normotensión. En este sentido, se han realizado varios esfuerzos para avanzar en la identificación de nuevos biomarcadores de HAP que apoyen su detección precoz y otros efectos reportados (inflamación, disfunción endotelial, daño renal y estrés oxidativo). Estudios recientes muestran que el exceso de aldosterona puede modificar la expresión de proteínas específicas (ej. NGAL, AGP1), miRNAs (ej. miRNA-21, Let-7i), además de la concentración y contenido de vesículas extracelulares (EVs).

**Objetivo:** Evaluar las lipocalinas NGAL y AGP1 en suero, así como los miRNAs miR-21-5p y Let-7i-5p asociados a EVs urinarias, como biomarcadores para la detección de HAP.

**Metodología:** Estudio de cohorte transversal en 41 sujetos adultos similares en edad, género e IMC, clasificados en controles normotensos (CTL), hipertensos esenciales (HE) y sujetos con screening positivo de HAP. Se determinó los niveles de aldosterona en plasma, actividad de renina plasmática (ARP) y la relación aldosterona/renina (ARR). Se evaluaron parámetros inflamatorios como la proteína C reactiva ultrasensible (usPCR), PAI-1, MMP9, IL6, NGAL y AGP1 en suero mediante inmunoensayo. Se aislaron las vesículas extracelulares urinarias (uEVs) de todos los sujetos por ultracentrifugación y se caracterizaron por análisis de nanopartículas, microscopía electrónica y western-blot. Se evaluó la expresión de miR-21 y Let-7i en uEVs mediante qPCR-Taqman. Las comparaciones se realizaron mediante Kruskal-Wallis (post-hoc Dunn's). Los análisis estadísticos y curvas ROC se realizaron mediante SPSS y Graphpad-Prism 9.

**Resultados:** Observamos un aumento en los niveles de AGP1 en sujetos HAP respecto al grupo HE y CTL (KW  $p < 0.05$ ). No observamos diferencias significativas en usPCR, PAI-1, MMP9, IL6, NGAL. Detectamos asociaciones significativas de AGP1 con aldosterona ( $\rho = 0,34$   $p < 0,05$ ), ARP ( $\rho = -0,44$   $p < 0.01$ ) y con ARR ( $\rho = 0,38$   $p < 0,05$ ). Detectamos menores niveles de miR21-5p en las uEVs de sujetos HAP respecto a CTL (KW  $p < 0.05$ ). No observamos diferencias en la expresión de Let7i ni en la concentración de las uEVs entre grupos. El análisis de curvas ROC determinó que AGP1 (AUC 0,90; IC 95 [0.79 – 1.00];  $p < 0,0001$ ) y AGP1+miR21-5p (AUC 0,94; IC 95 [0.85 – 1.00];  $p 0,0004$ ) pueden discriminar la condición HAP.

**Conclusión:** Observamos una mayor concentración de AGP1 circulante en sujetos HAP junto con menores niveles de miR-21-5p en las uEVs. Las asociaciones de AGP1 con la aldosterona, ARP y ARR junto con la capacidad discriminatoria de AGP1+miR21-5p para identificar la condición de HAP, sugiere la utilidad de ambos como biomarcadores de HAP.

**Financiamiento:** SOCHED 2019-09 (CAC); ANID-FONDECYT 1212006 (CAC) y 3200646 (ATC); CONICYT-FONDEQUIP EQM150023 (CAC); ANID–Millennium Science Initiative Program- IMII P09/016-F, ICN09\_016 (CEF).