



5024-8. MIARN COMO BIOMARCADORES DE LDLs OXIDADAS, DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO Y DE ENFERMEDAD CORONARIA

Irene Román Degano¹, Isaac Subirana Cachinero¹, Daniel Muñoz Aguayo¹, Joan Vila Domenech¹, Montse Fitó¹, Lara Nonell¹, Anna Camps¹, Nadia García-Mateo², Pilar Ciudad², María Teresa Pérez-García², Roberto Elosua¹ y Jaume Marrugat de la Iglesia¹, del ¹ Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, Barcelona y ² Instituto de Biología y Genética Molecular IBGM, Valladolid.

Resumen

Introducción y objetivos: Las lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LDLox) juegan un papel clave en la aterosclerosis, y además, modifican la expresión génica y de miARN. Los miARN diferentemente expresados en respuesta a LDLox podrían ser biomarcadores del infarto agudo de miocardio (IAM) o de la enfermedad coronaria (EC). **Objetivos:** 1) identificar los miARN asociados a la respuesta a LDLox en células musculares lisas (CML) y en células endoteliales (CE) humanas, y 2) analizar la expresión de estos miARN en un estudio de casos y controles de IAM, y en un estudio de caso-cohorte de EC.

Métodos: CMLs y CE de 4 individuos sanos se expusieron a LDL nativa, poco y muy oxidada. La expresión de miARN se analizó con el *microarray* 4,0 (ThermoFisher). Se seleccionaron los miARN cuya expresión siguió una tendencia lineal/cuadrática en las condiciones LDL nativa-LDL poco oxidada-LDL muy oxidada. Los miARN seleccionados junto con otros obtenidos de la literatura se analizaron con un *OpenArray* (ThermoFisher) en muestras de suero de 500 casos de IAM y 500 controles sanos, y en un estudio de 103 casos de EC y una subcohorte de 497 individuos. Los participantes provenían del Registro de IAM y de las cohortes poblacionales del estudio REGICOR. Las diferencias en la expresión de los miARN se analizaron con t-test moderados en el estudio *in vitro*, con *log rank test* en el estudio caso-control, y con modelos de regresión de Cox en el estudio caso-cohorte. Las p se ajustaron por comparaciones múltiples utilizando la corrección de Benjamini-Hochberg.

Resultados: Se identificaron 26 miARN asociados con la exposición a LDLox en células humanas que junto a 22 identificados en la literatura se analizaron en los estudios de caso-control y caso-cohorte (tabla). 9 de los miARN analizados se asociaron con haber tenido un IAM (3 se habían asociado también con la exposición a LDLox en células humanas) (tabla). 1 de los miARN identificado en la literatura, miR-143-3p, se asoció con el riesgo de tener un acontecimiento coronario a 10 años en individuos sin enfermedad.

miARN significativos identificados

Estudio *in vitro*

Caso-control

Caso-cohorte

Diferencia expresión normalizada	<i>Fold change</i>	<i>Hazard ratio</i>
miR-21-5p		5,135
miR-22-3p	0,164	1,505
miR-31-5p	0,221	
miR-122-5p	1,38	3,728
miR-125a-3p	0,537	
miR-125b-5p	0,248	
miR-133a-3p		6,637
miR-138-1-3p	0,745	
miR-143-3p		2,881
miR-145-5p		1,826
miR-186-5p		2,462
miR-193b-3p	0,107	
miR-193b-5p	0,173	
miR-197-3p	0,104	
miR-222-3p		8,442
miR-499-5p	0,2	90,315
miR-668-5p	0,827	

miR-1229-5p	0,627
miR-3064-3p	0,137
miR-3151-5p	0,593
miR-3176	0,598
miR-3656	0,669
miR-4632	0,659
miR-4634	0,986
miR-4669	0,833
miR-4676-5p	0,677
miR-4732-5p	0,359
miR-6728-5p	1,015
miR-6795-5p	0,24
miR-6831-5p	0,614
miR-7107-5p	0,375
miR-8085	0,775

Conclusiones: Respuesta a LDLox en CMLs y CEs explica una parte de los cambios en la expresión de miARN a nivel sistémico después de un IAM, pero no explica los cambios en la expresión de miARN asociados al riesgo de tener un acontecimiento coronario 10 años después.