

“La modulación de la vía de señalización *mTOR* por *miRNAs* podría estar implicada en la respuesta a corticoides en pacientes con colitis ulcerosa activa”

Naves, Juan Enrique<sup>1</sup>; Manyé, Josep<sup>1</sup>; Loren, Violeta<sup>1</sup>; Mañosa, Miriam<sup>1</sup>; Moret, Inés<sup>2</sup>; García-Jaraquemada, Arce<sup>1</sup>; Bastida, Guillermo<sup>2</sup>; Beltran, Belén<sup>2</sup>; Cabré, Eduard<sup>1</sup>; Domènech, Eugeni<sup>1</sup>.

**PI11/01691**



**Germans Trias i Pujol**  
Hospital



**29 al 31 de gener de 2015**

**Girona, Palau de Congressos**

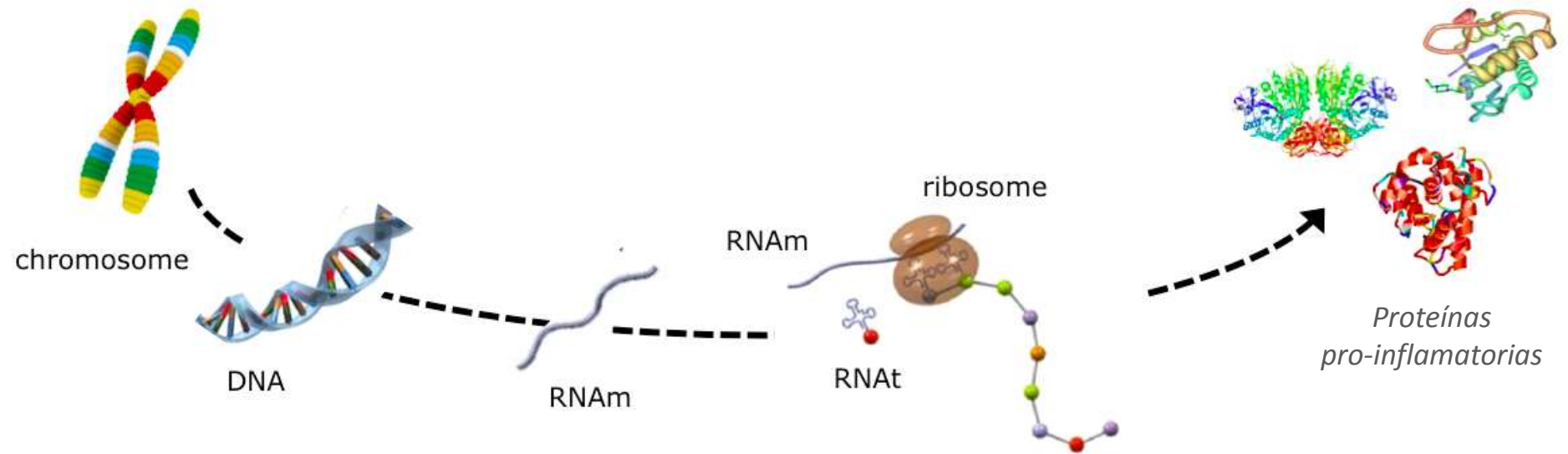
**XX** Curs de Formació en Digestologia

# Colitis ulcerosa y glucocorticoides

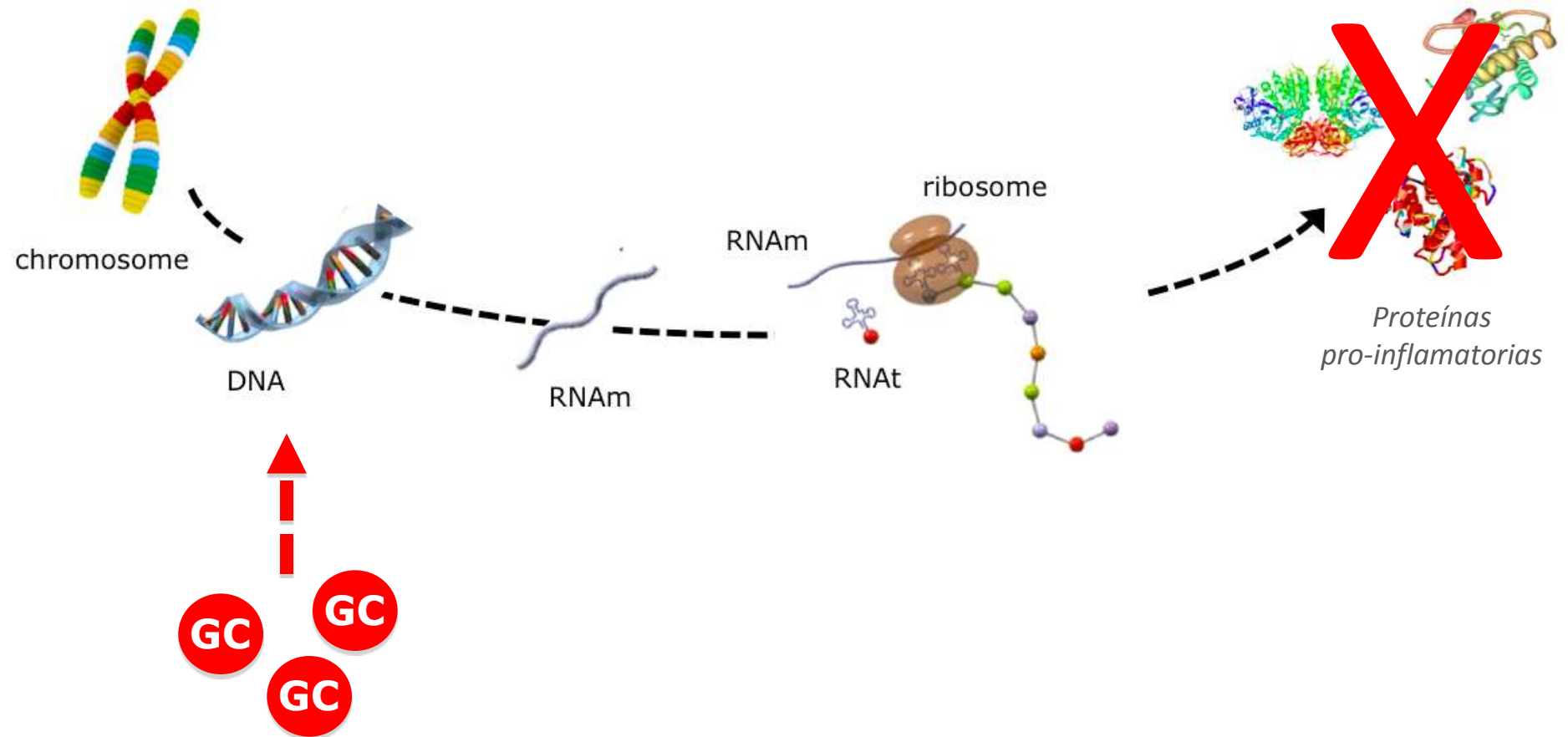
---

- Los glucocorticoides (GC) son el tratamiento de elección de los brotes moderados y severos de colitis ulcerosa (CU).
- Sin embargo, alrededor de un 40% de pacientes presentará una respuesta inadecuada a los mismos.
- Existen variables clínicas y analíticas que aplicadas al tercer día de tratamiento permiten predecir una mala respuesta, pero no conocemos completamente los mecanismos moleculares subyacentes responsables de refractariedad.

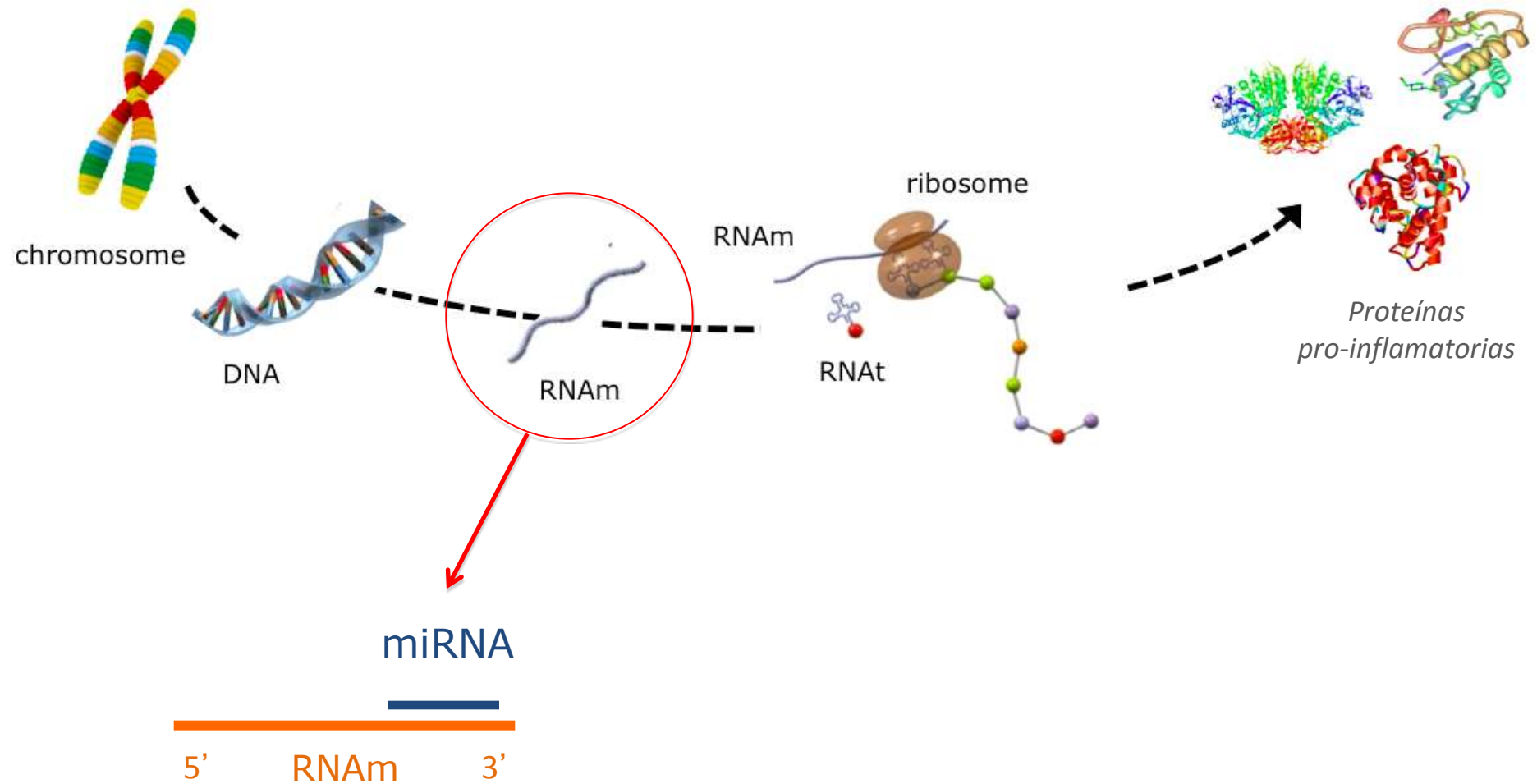
# Mecanismos de acción de los GC



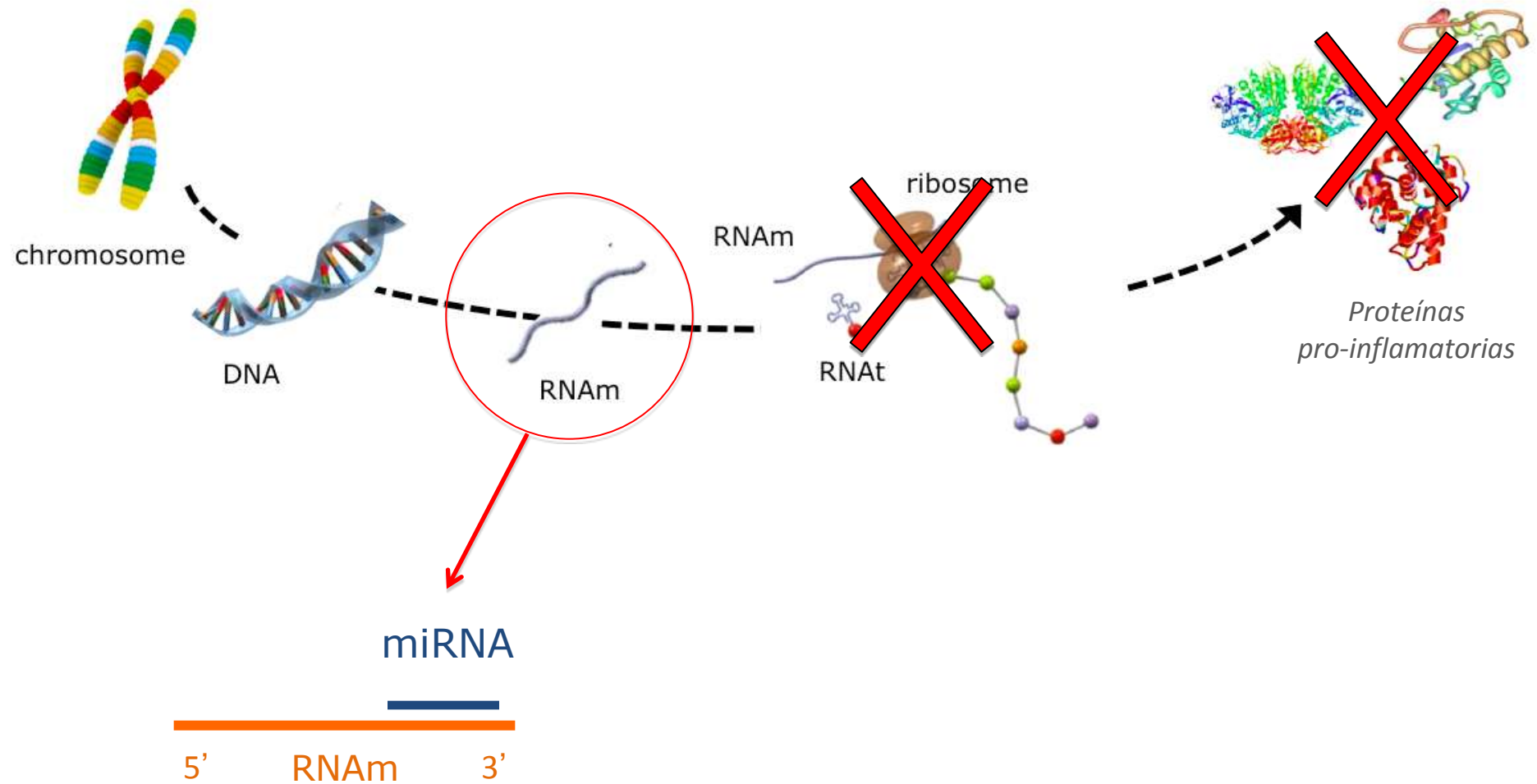
# Mecanismos de acción de los GC



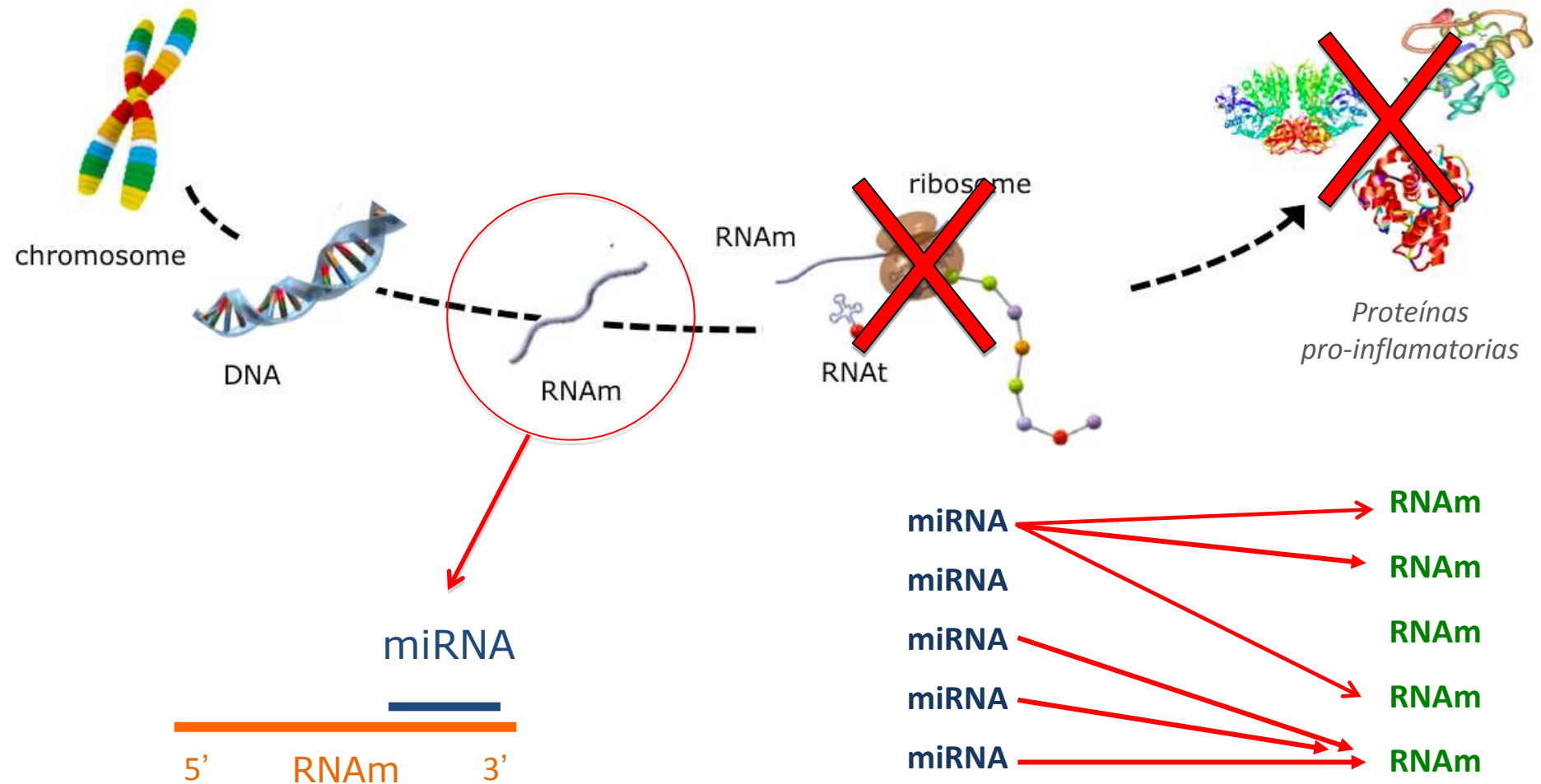
# miRNAs (miR) y respuesta a GC



# miRNAs (miR) y respuesta a GC



# miRNAs (miR) y respuesta a GC



# Objetivo

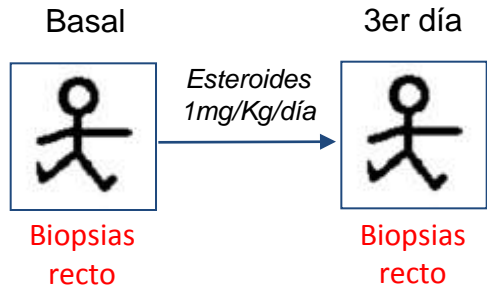
---

- Estudiar el transcriptoma (miRNA- RNAm) de mucosa rectal de pacientes con CU activa respondedores (RE) y no respondedores (noRE) a GC.



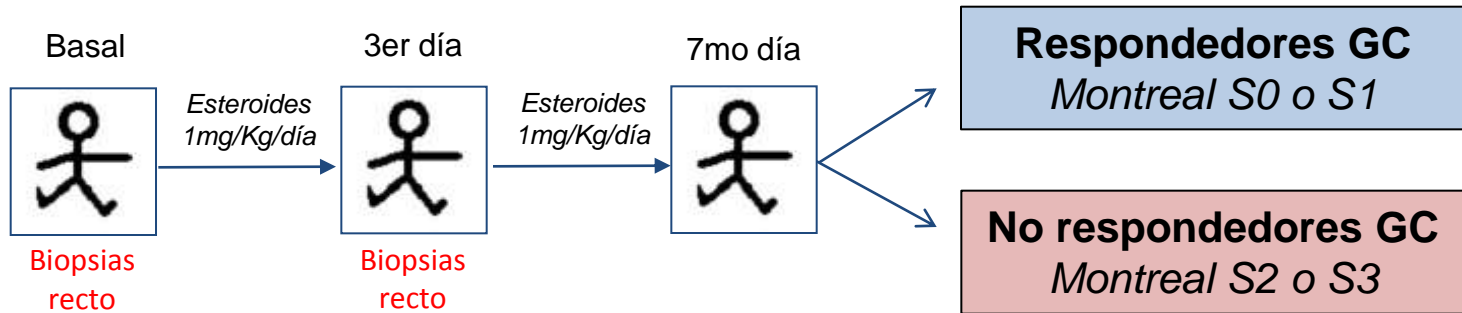
# Material y Métodos

## Brotos moderados y severos de CU



# Material y Métodos

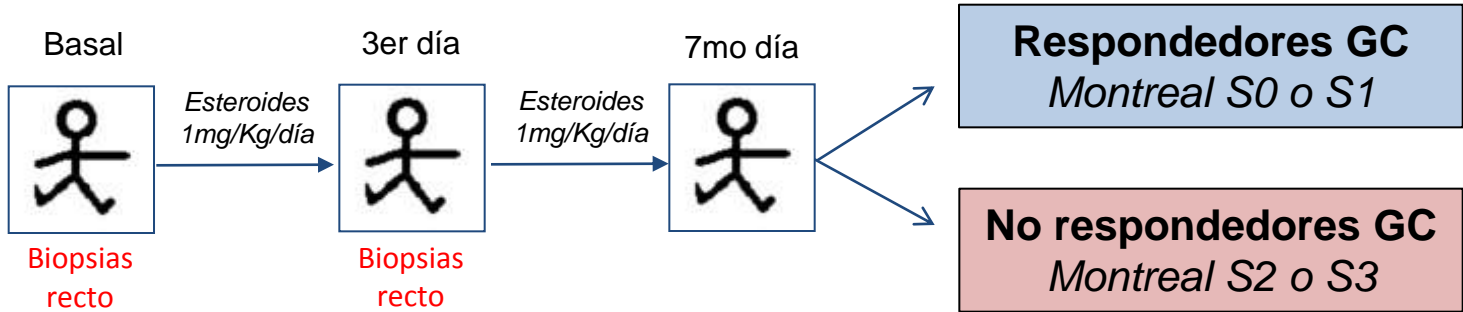
## Brotos moderados y severos de CU



# Material y Métodos

## Brotos moderados y severos de CU

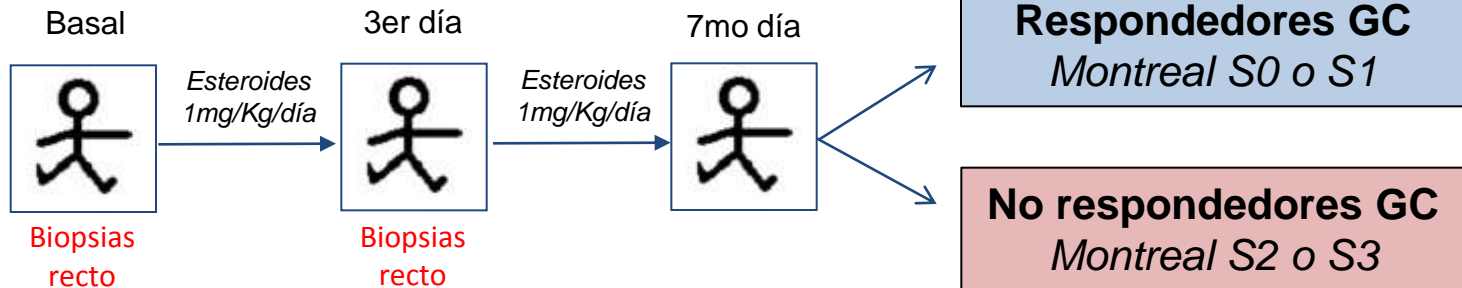
24 pacientes  
(48 muestras)



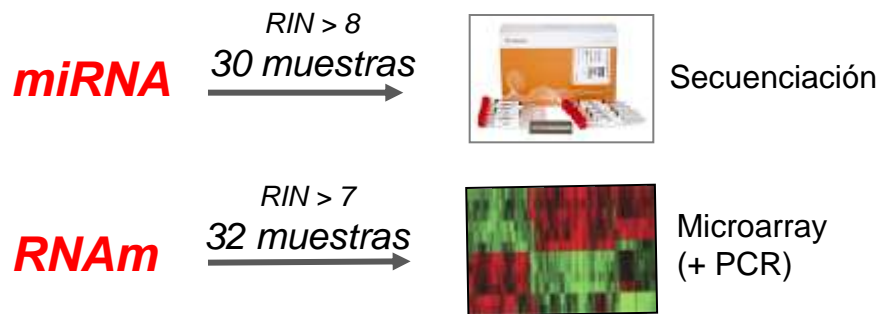
# Material y Métodos

## Brotos moderados y severos de CU

24 pacientes  
(48 muestras)



## Flujo de trabajo

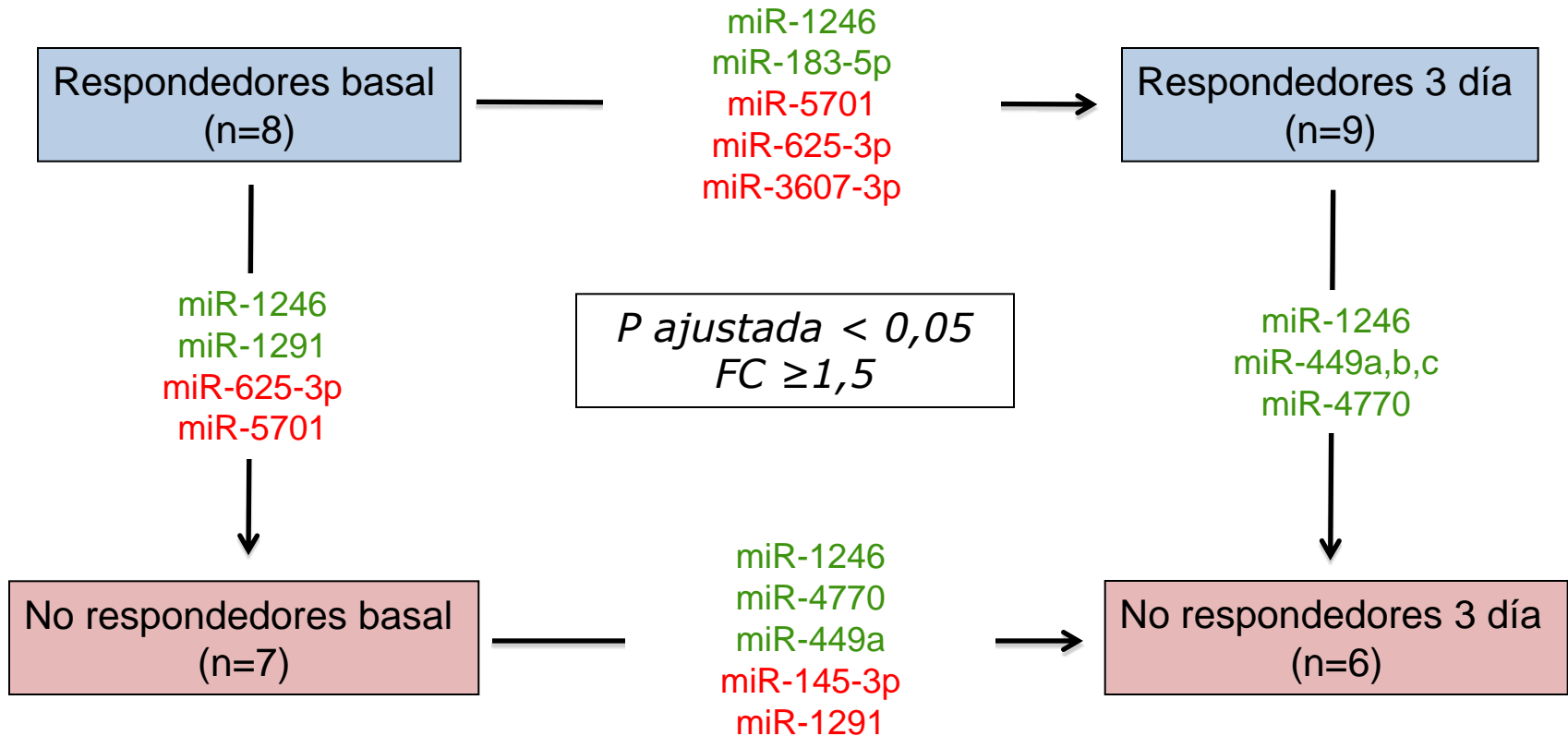


*Expresión diferencial:*

- $p_{ajust} < 0,05$
- $FC \geq 1,5$

# Resultados

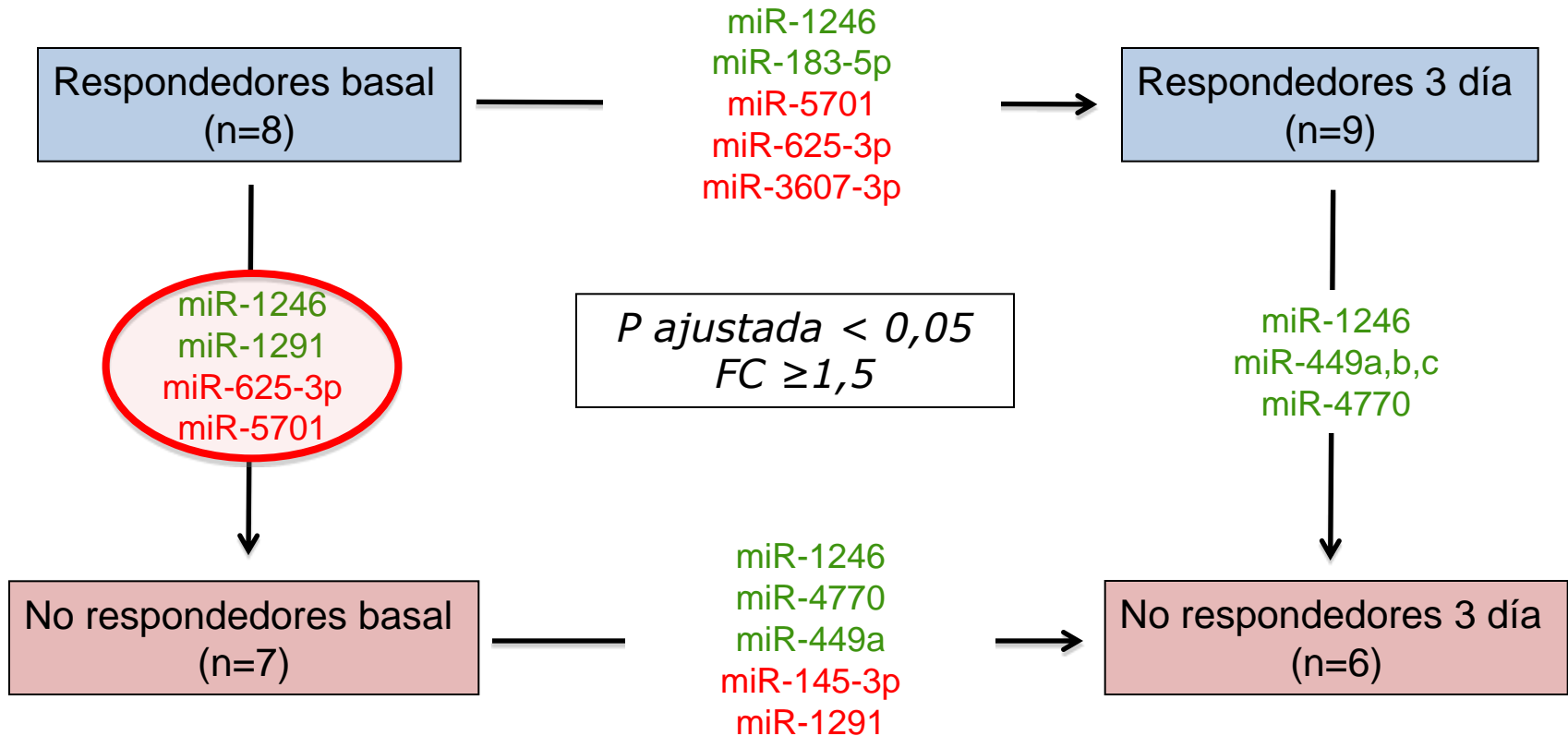
## Expresión diferencial de miR (secuenciación)



■ infraexpresado  
■ sobreexpresado

# Resultados

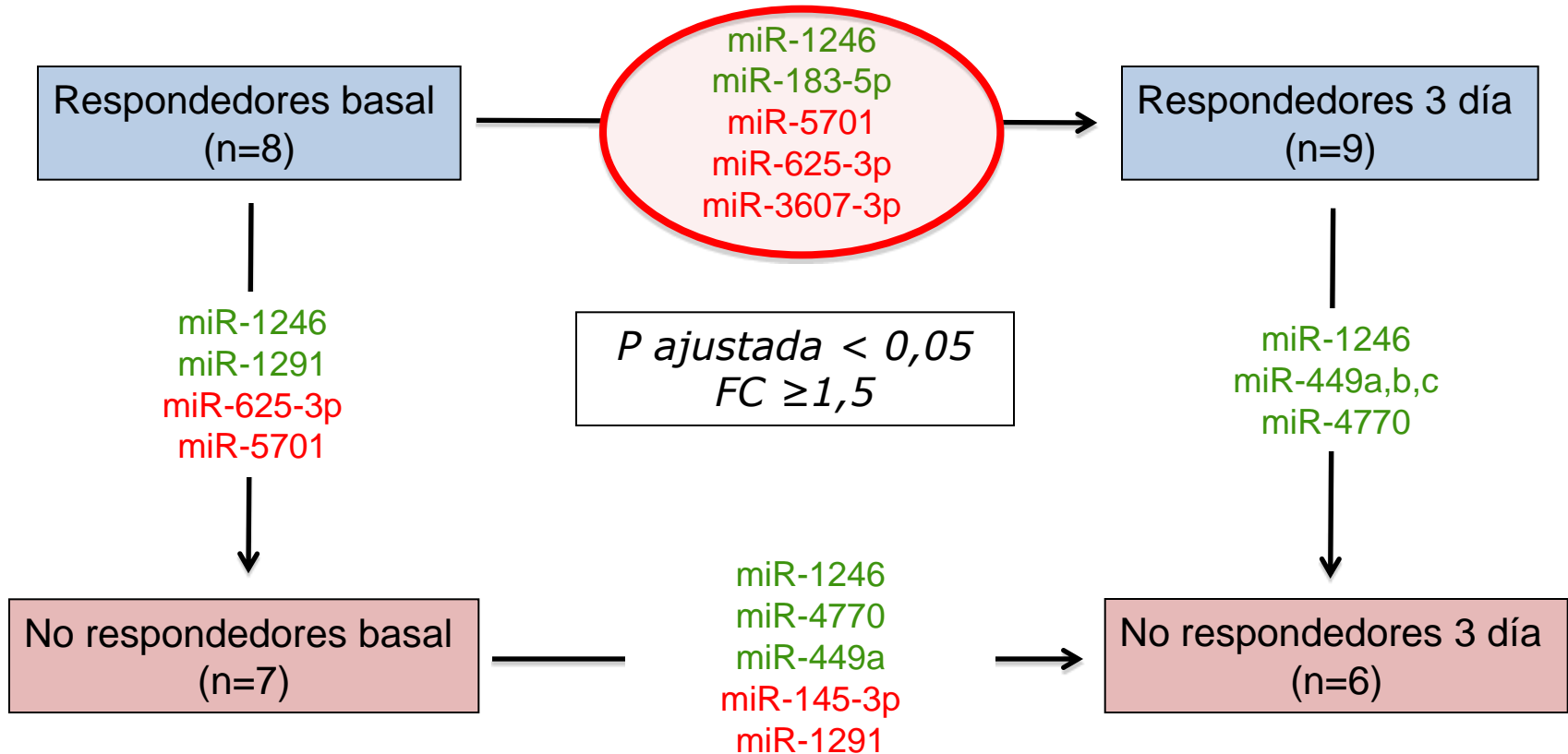
## Expresión diferencial de miR (secuenciación)



■ infraexpresado  
■ sobreexpresado

# Resultados

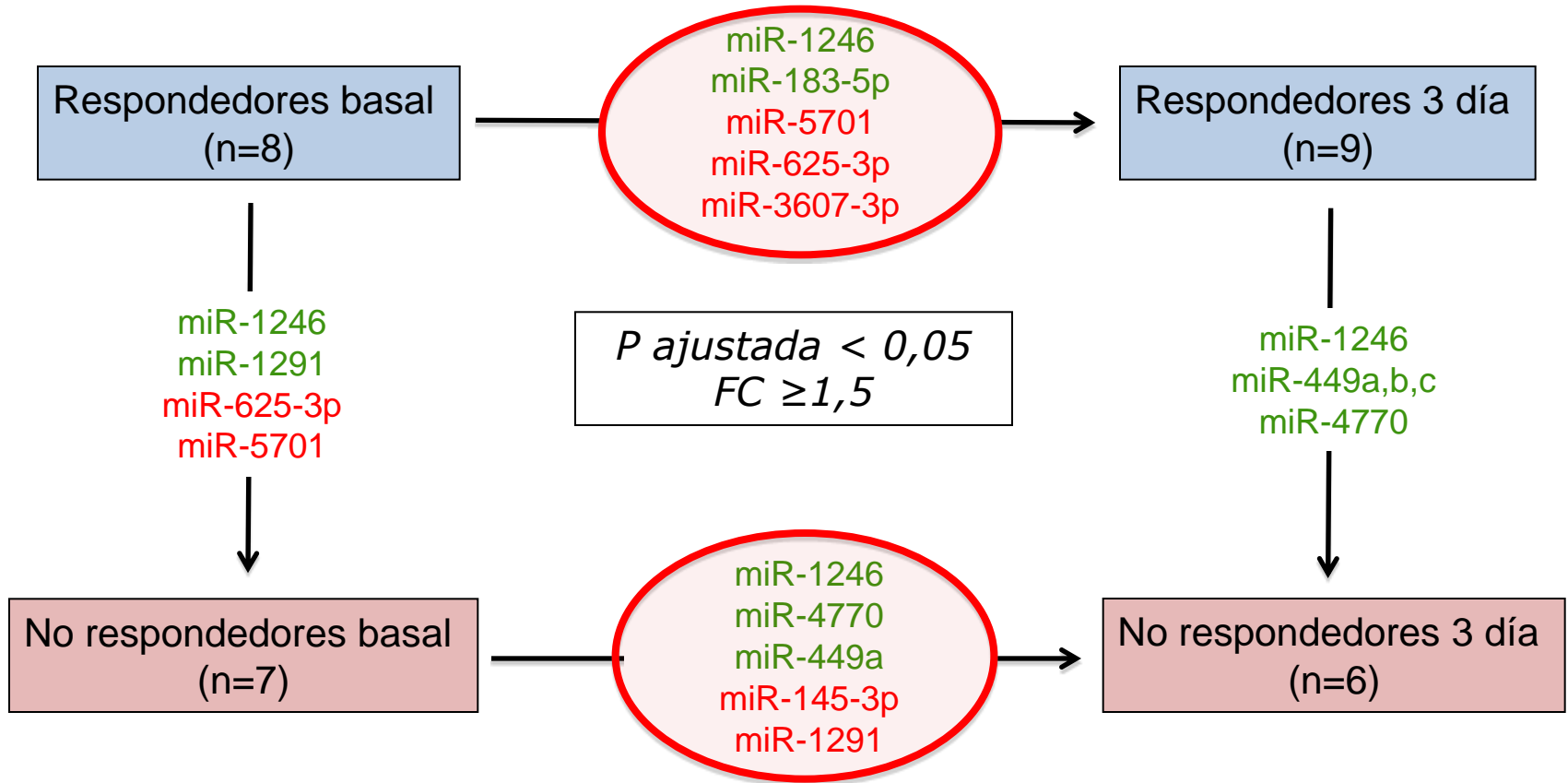
## Expresión diferencial de miR (secuenciación)



■ infraexpresado  
■ sobreexpresado

# Resultados

## Expresión diferencial de miR (secuenciación)

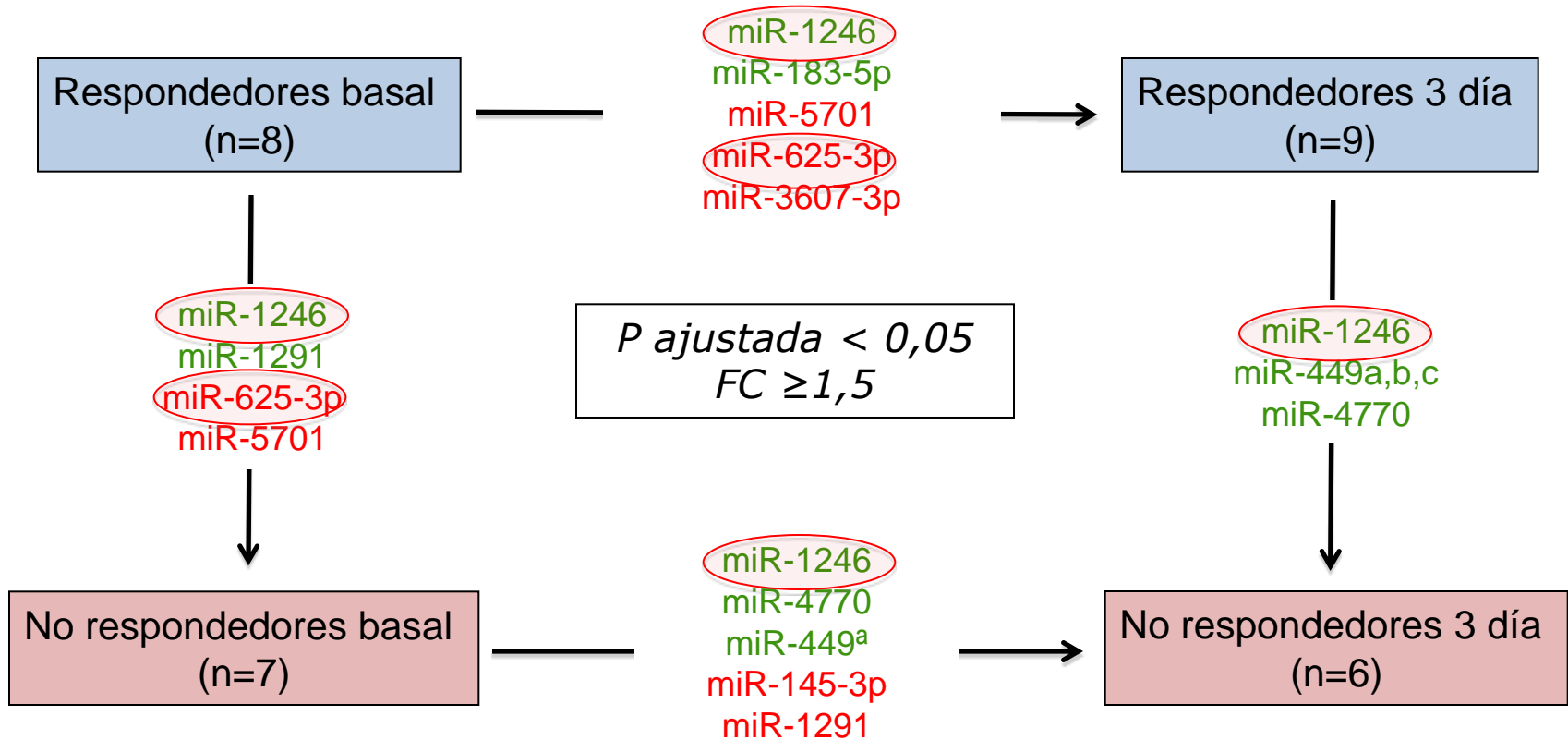


■ infraexpresado  
■ sobreexpresado



# Resultados

## Expresión diferencial de miR (secuenciación)



- infraexpresado
- sobreexpresado

# Estudio *in silico* de miRNAs

## Potenciales targets (\*)

miR-1246

miR-625

miR-1291

miR-183

miR-3607

miR-145

miR-4770

miR-449

(\*) Target Human Scan database (<http://www.targetscan.org>)

# Estudio *in silico* de miRNAs

## Potenciales targets (\*)

miR-1246	3745 RNAm
miR-625	6658 RNAm
miR-1291	5618 RNAm
miR-183	4239 RNAm
miR-3607	6142 RNAm
miR-145	5464 RNAm
miR-4770	5497 RNAm
miR-449	5646 RNAm

(\*) Target Human Scan database (<http://www.targetscan.org>)

# Estudio *in silico* de miRNAs

## Potenciales targets (\*)

## Potenciales vías enriquecidas (\*\*)

miR-1246

3745 RNAm

MAPKinasa; regulación del citoesqueleto; endocitosis.

miR-625

6658 RNAm

MAPKinasa; endocitosis; vía de señalización del calcio.

miR-1291

5618 RNAm

MAPKinasa; regulación del citoesqueleto; endocitosis.

miR-183

4239 RNAm

MAPKinasa; endocitosis; vía de señalización de insulina.

miR-3607

6142 RNAm

MAPKinasa; regulación del citoesqueleto; endocitosis.

miR-145

5464 RNAm

MAPKinasa; endocitosis; regulación del citoesqueleto.

miR-4770

5497 RNAm

Interacción citoquina-receptor; adhesión focal; endocitosis.

miR-449

5646 RNAm

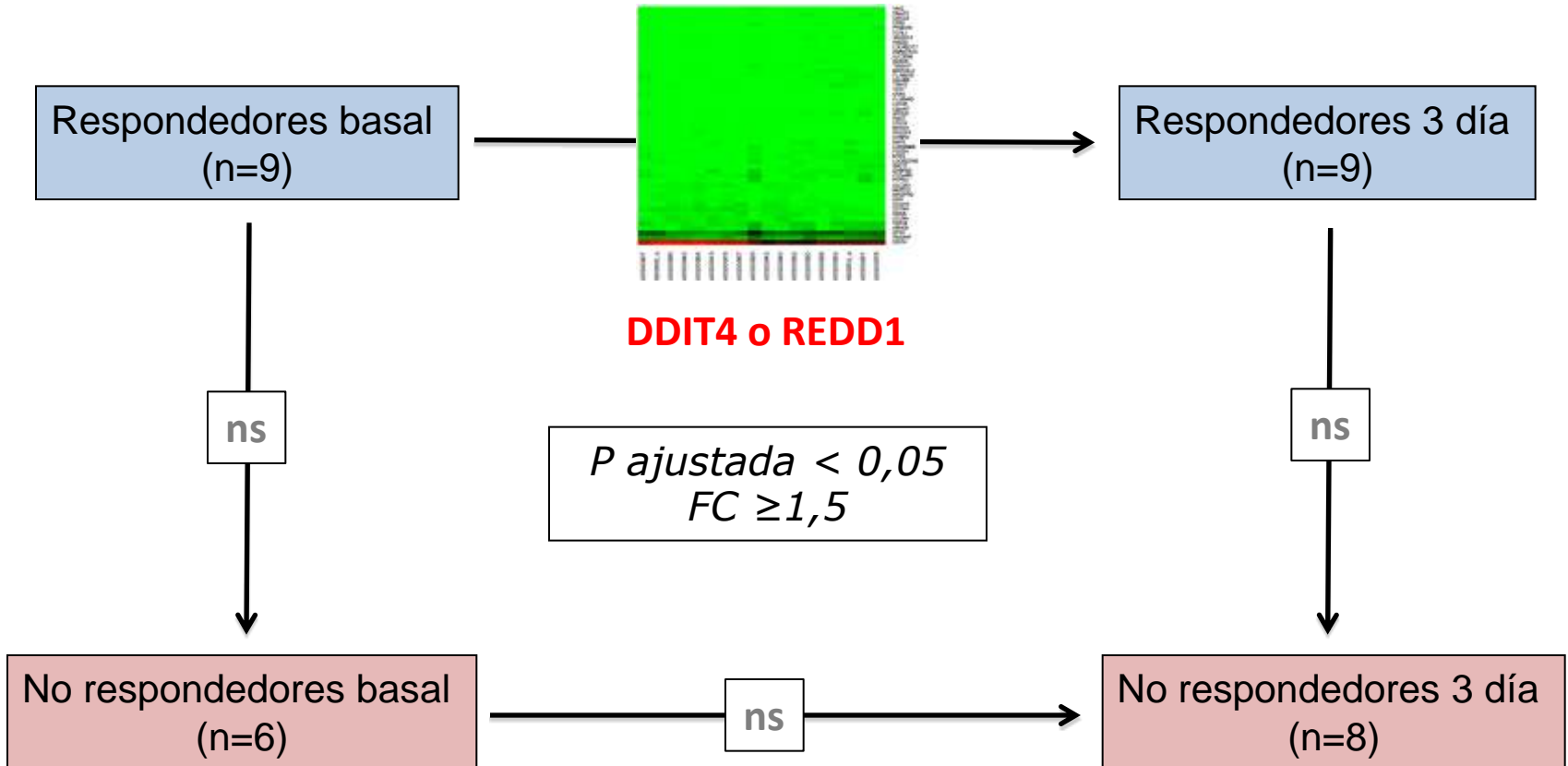
MAPKinasa; adhesión focal; endocitosis.

(\*) Target Human Scan database (<http://www.targetscan.org>)

(\*\*) GeneCodis web (<http://www.genecodis.cnb.csic.es>)

# Resultados

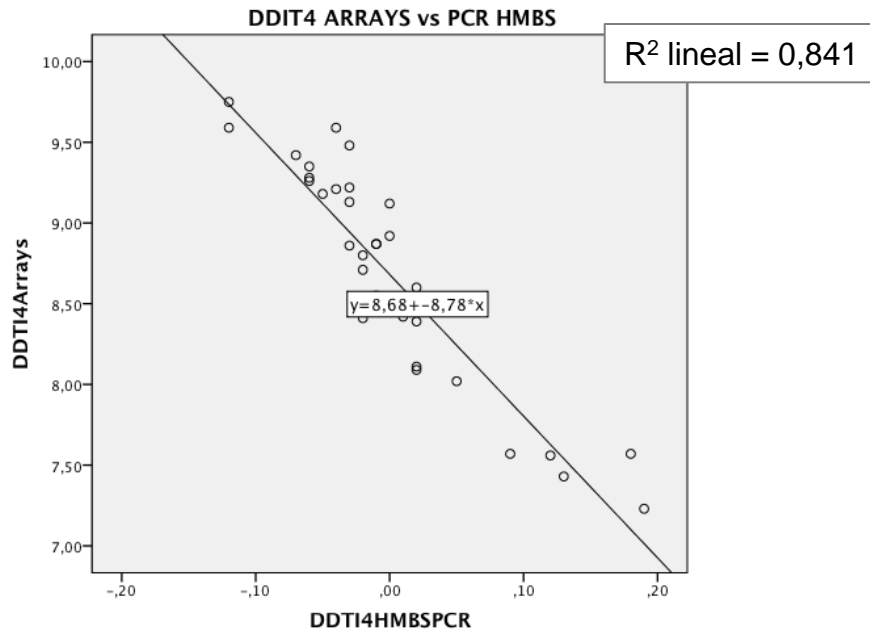
## Expresión diferencial de RNAm (microarrays)



*Resultados de microarrays validados por PCR*

# Resultados

## Validación de microarrays mediante PCR



Regresión lineal y Pearson		AQP8	HMGCS2	GUCA2A	GUCA 2B	DDTI4	DRAM1	REG1B	LCN2	REG1A	S100A9
log2 PCR vs arrays	HBMS vs arrays	r2 0,877 p=5,11E-27	r2 0,948 p=1,89E-18	r2 0,954 p=2,18E-24	r2 0,88 p=1,62E-17	r2 0,84 p=3,74E-15	r2 0,79 p=4,04E-13	r2 0,98 p=1,7E-30	r2 0,96 p=2,43E-25	r2 0,95 p=6,49E-25	r2 0,95 p=1,02E-23
	GUSB vs arrays	r2 0,89 p=7,29E-18	r2 0,958 p=4,59E-25	r2 0,969 p=3,78E-27	r2 0,90 p=1,44E-18	r2=0,75 p=8,61E-12	r2 0,76 p=4,6E-12	r2 0,97 p=4,99E-30	r2 0,96 p=6,32E-26	r2 0,95 p=4,54E-24	r2 0,96 p=2,29E-25

# Resultados

*secuenciación*



*microarrays*

miR-1246

miR-625

miR-1291

miR-183

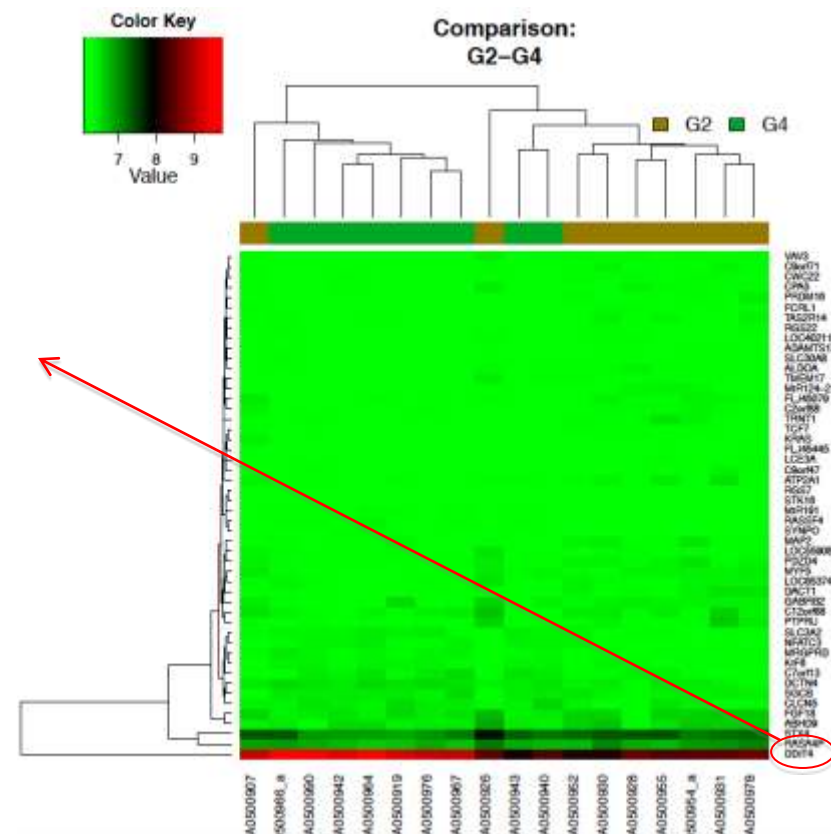
miR-3607

miR-145

miR-4770

miR-449

DDIT4  
REDD1



# Resultados

*secuenciación*



*microarrays*

miR-1246

miR-625

miR-1291

miR-183

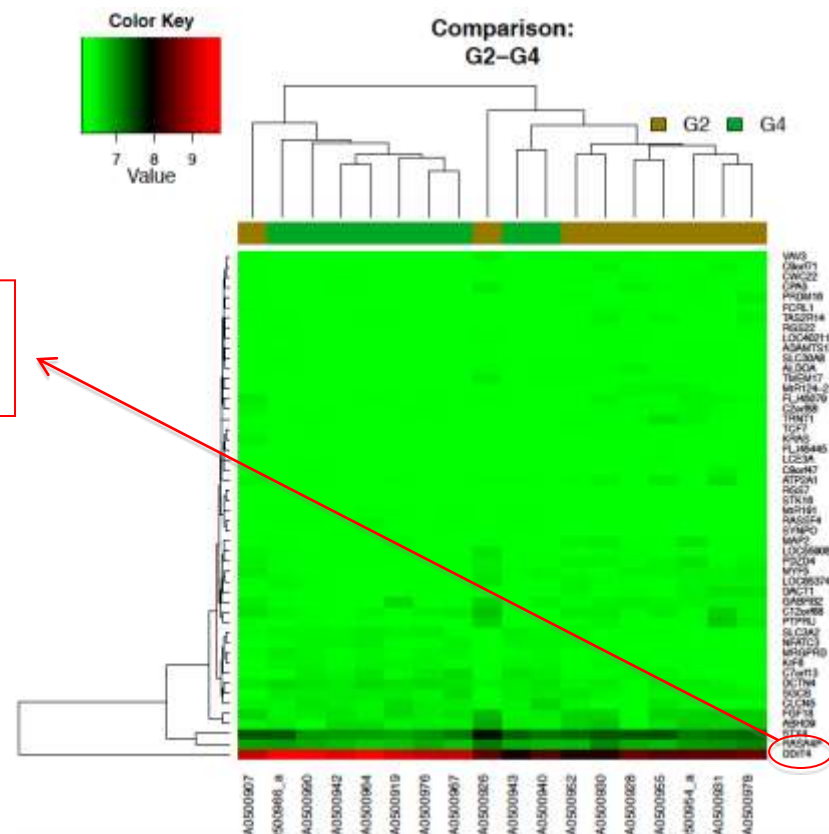
miR-3607

miR-145

miR-4770

miR-449

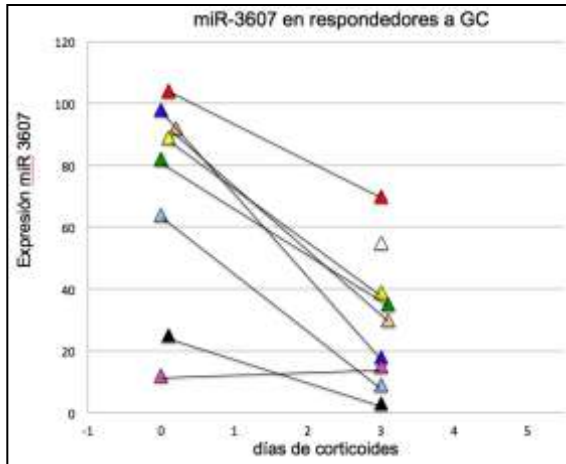
DDIT4  
REDD1



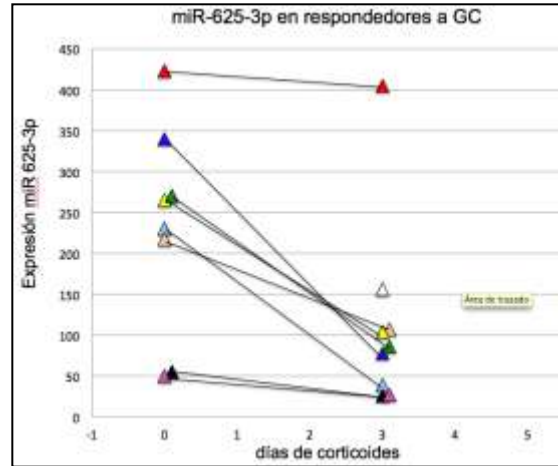


# Resultados

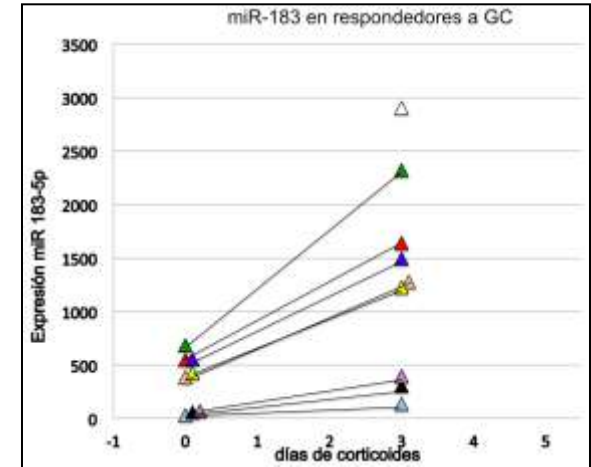
## miR-3607



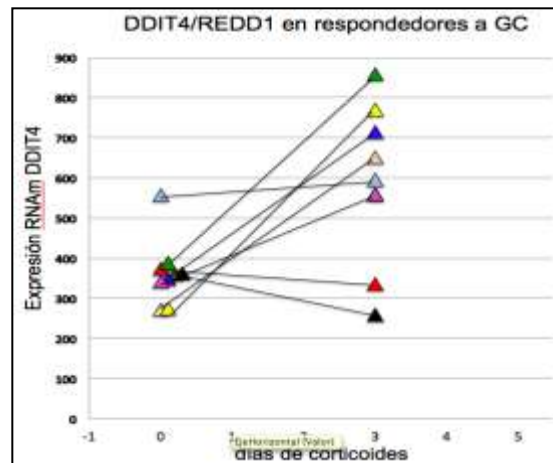
## miR-625



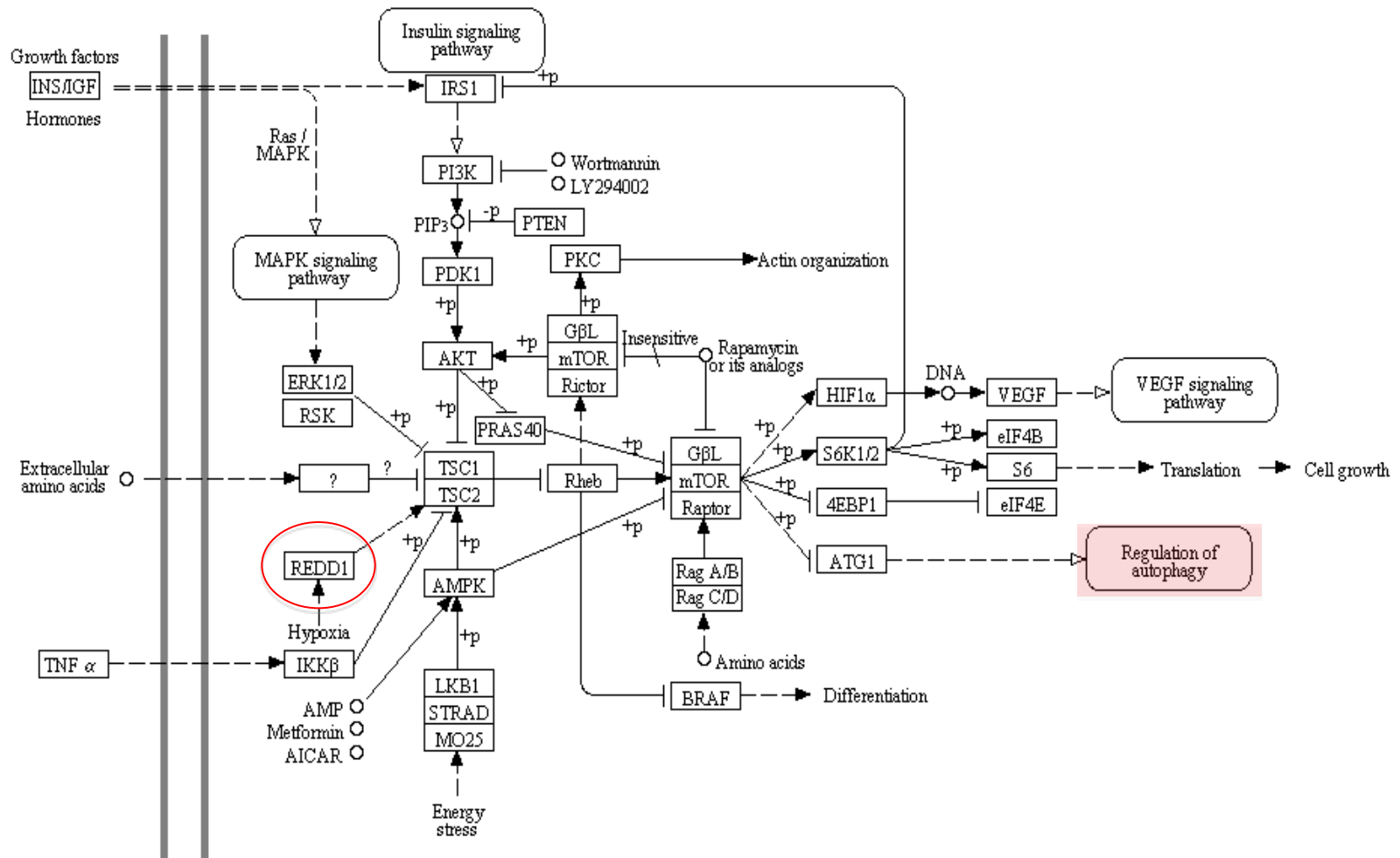
## miR-183



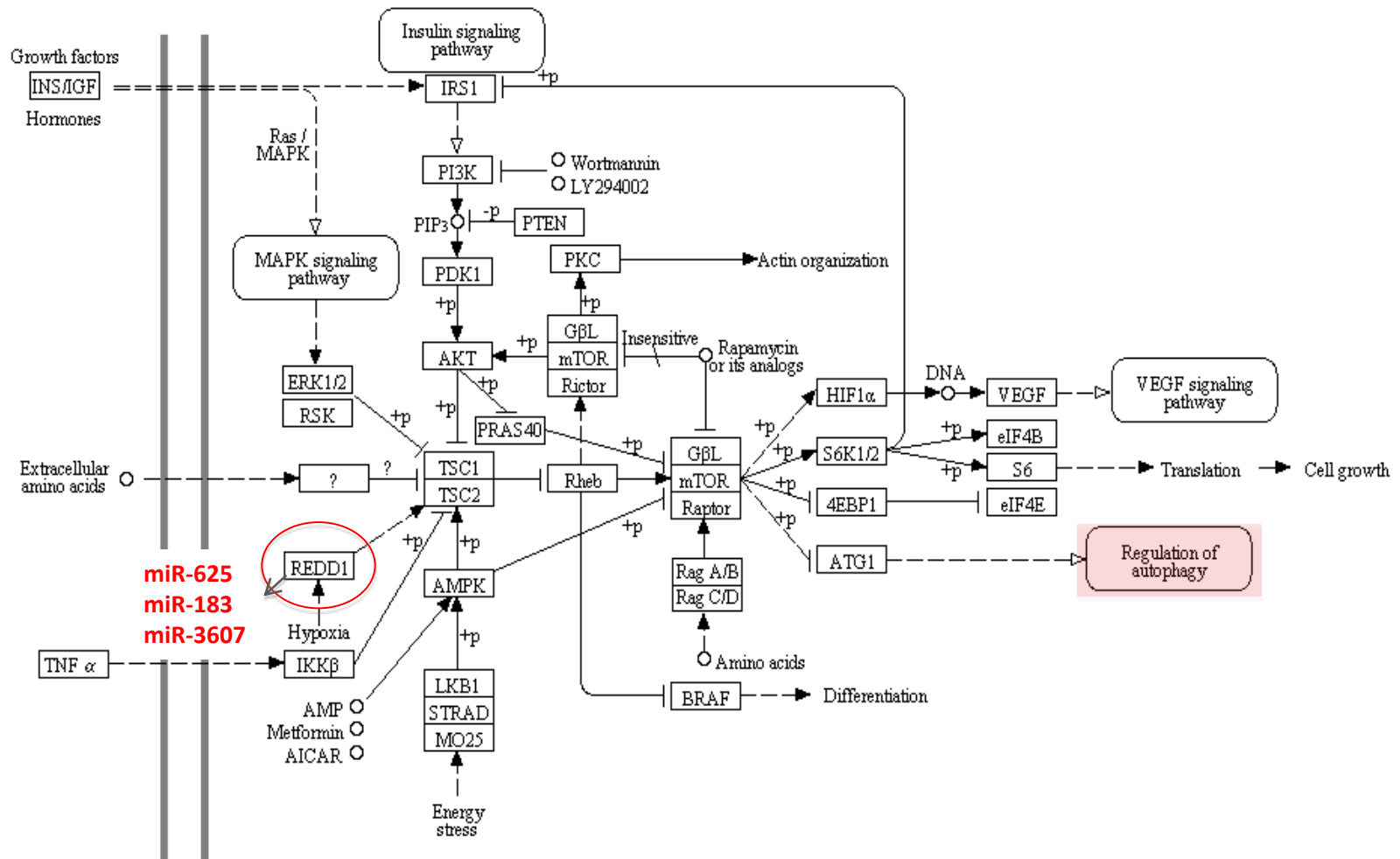
DDIT4 / REDD1



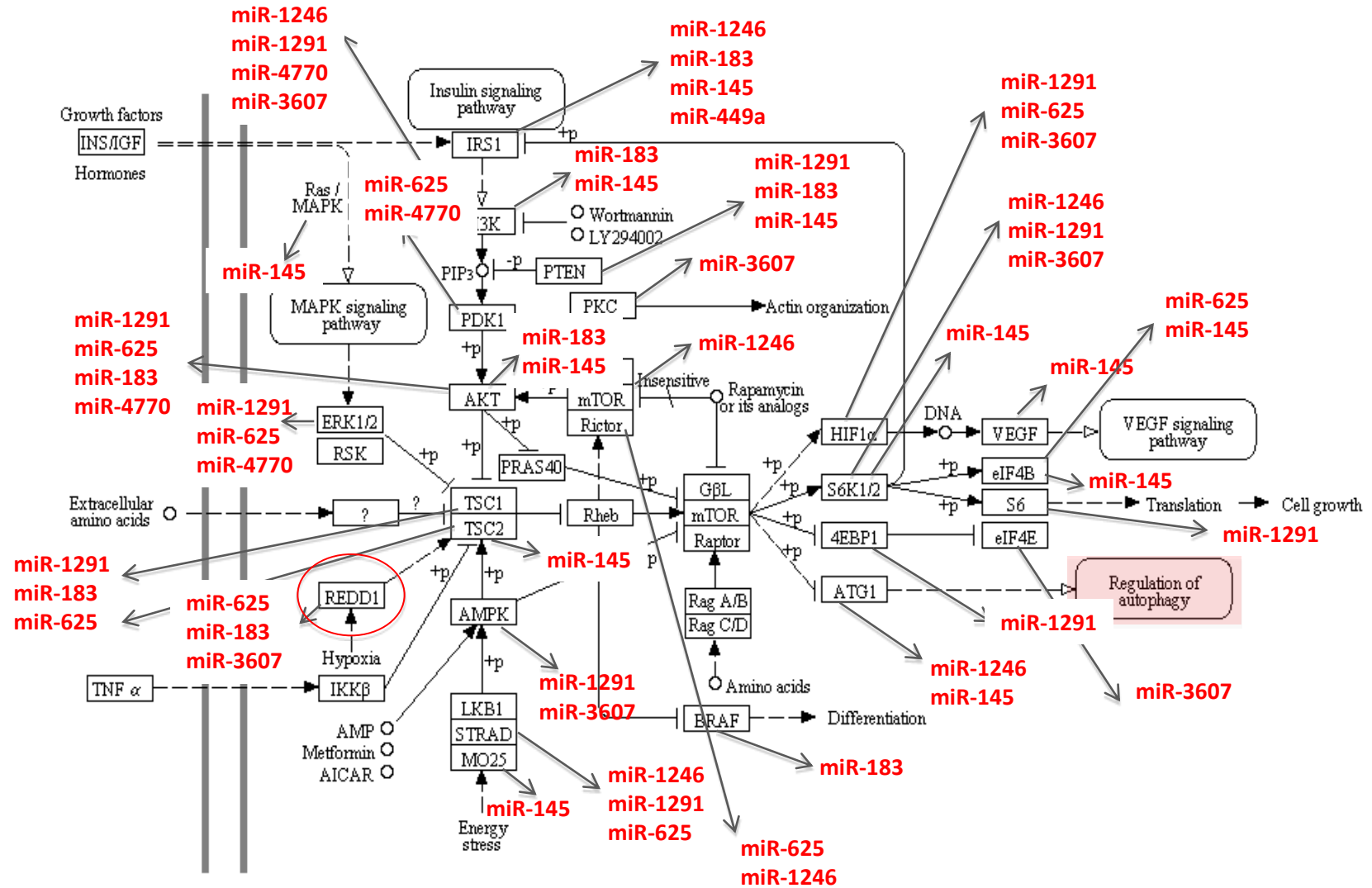
# DDIT4 / REDD1 y la vía mTOR



# DDIT4 / REDD1 y la vía mTOR



# DDIT4 / REDD1 y la vía mTOR



# Conclusiones

---

- Existe un perfil diferencial de miR en la mucosa rectal de pacientes con CU activa RE y noRE a GC, incluso antes de iniciar el tratamiento.
- La regulación de la expresión génica por miR podría desempeñar un importante papel en la respuesta a GC.
- Los miR diferenciales entre RE y noRE podrían modular diferentes genes de la vía mTOR, que podría a su vez estar implicada en la respuesta a GC.
- Serán necesarios más estudio para confirmar estos hallazgos.



Congrés de  
la Societat  
Catalana de  
Digestologia

29 al 31 de gener de 2015

Girona, Palau de Congressos

XX Curs de Formació en Digestologia



Germans Trias i Pujol  
Hospital



LaFe  
HOSPITAL  
UNIVERSITARI