

Trabajos Seleccionados

PRESENTACIONES POSTERS

P14 Nuevas alteraciones transcripcionales en la patogenia de la diabetes tipo 2 y posible regulación por micro ARNs

María Victoria Mencucci¹, Ana María Rojas Mendoza², Eduardo Andrés León³, Carolina Román¹, Luis Emilio Flores¹, Juan José Gagliardino¹, Martín Abba⁴, Bárbara Maiztegui¹
¹CENTRO DE ENDOCRINOLOGÍA EXPERIMENTAL Y APLICADA (CENEXA), UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA (UNLP)-CONSEJO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS Y TÉCNICAS (CONICET), LA PLATA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES, ARGENTINA; ²LABORATORIO DE BIOLOGÍA COMPUTACIONAL Y BIOINFORMÁTICA (CENTRO ANDALUZ DE BIOLOGÍA DEL DESARROLLO), ESPAÑA; ³UNIDAD DE BIOINFORMÁTICA (INSTITUTO DE PARASITOLOGÍA Y BIOMEDICINA, LÓPEZ-NEYRA, ESPAÑA; ⁴CENTRO DE INVESTIGACIONES INMUNOLÓGICAS BÁSICAS Y APLICADAS (CINIBA), FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS, UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES, ARGENTINA
Contacto: victoriamencu@gmail.com

Introducción: la disfunción de las células β está condicionada por alteraciones en la expresión génica y en sus mecanismos reguladores. Los micro ARNs (miARNs) son ARN no codificantes que regulan la expresión génica interactuando con ARNs mensajeros (ARNms) específicos. Una adecuada integración de estudios de perfiles de expresión de ARNms y miARNs facilita la identificación de alteraciones biológicas relevantes.

Objetivos: identificar nuevas alteraciones transcriptómicas y miARNs involucrados en la patogenia de la diabetes tipo 2 (DM2) a través de la integración de datos disponibles en bases de datos públicas.

Materiales y métodos: 1) analizamos 7 estudios de "microarray" realizados a partir de islotes de personas sin diabetes (ND; n=245) y con DM2 (n=96). Identificamos los genes diferencialmente expresados (GDEs) (ND vs DM2), seleccionamos aquellos que variaban consistentemente en los diferentes estudios y realizamos un meta-análisis. 2) Posteriormente, para identificar miARNs funcionalmente relevantes, se integró información de perfiles de expresión de miARNs y ARNms con la predicción computacional de interacciones miARN-ARNm. Este análisis se realizó sobre un estudio realizado en un modelo murino de DM2, en el que se analizaron ambos tipos de ARNs en el mismo tejido pancreático, mediante técnicas de "Next Generation Sequencing".

Resultados: 1) como resultado del metaanálisis, identificamos 48 alteraciones transcripcionales asociadas con el metabolismo y/o desarrollo y mantenimiento de los islotes pancreáticos. Llamativamente, 9 de estos GDEs no se habían informado previamente como desregulados en DM2. 2) En el modelo murino se identificaron 643 GDEs y 90 miARNs diferencialmente expresados (ND vs DM2). Al realizar la integración, encontramos 42 interacciones miARN-ARNm relevantes, involucrando 30 miARNs y 33 ARNms, muchos de ellos relacionados al metabolismo lipídico. Para verificar si estas observaciones se replican en humanos, a partir de los 30 miARNs relevantes del modelo murino, identificamos los miARNs homólogos en humano y se realizó la predicción de interacciones. Seis de ellas coinciden con las observadas en el modelo murino, entre ellas hsa-mir-29b-3p-COL5A3. Además, 46 involucran ARNms que forman parte de las alteraciones transcripcionales encontradas en el punto 1.

Conclusiones: nuestro trabajo aporta nueva evidencia que facilita la interpretación de las alteraciones moleculares en la patogenia de la DM2. Futuros estudios permitirán

validar su relevancia y potencial uso clínico como estrategia efectiva para su diagnóstico y tratamiento.

P14 New transcriptional alterations in the pathogenesis of type 2 diabetes, its potential regulation by micro RNAs

María Victoria Mencucci¹, Ana María Rojas Mendoza², Eduardo Andrés León³, Carolina Román¹, Luis Emilio Flores¹, Juan José Gagliardino¹, Martín Abba⁴, Bárbara Maiztegui¹
¹CENTER OF EXPERIMENTAL AND APPLIED ENDOCRINOLOGY (CENEXA), UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA (UNLP) -NATIONAL COUNCIL OF SCIENTIFIC AND TECHNICAL INVESTIGATIONS (CONICET), LA PLATA, PROVINCE OF BUENOS AIRES, ARGENTINA; ²LABORATORY OF COMPUTATIONAL AND BIOINFORMATIC BIOLOGY (ANDALUSIAN CENTER FOR DEVELOPMENT BIOLOGY), SPAIN; ³BIOINFORMATION UNIT (INSTITUTE OF PARASITOLOGY AND BIOMEDICINE), LÓPEZ-NEYRA, SPAIN; ⁴CENTER FOR BASIC AND APPLIED IMMUNOLOGICAL RESEARCH (CINIBA), FACULTY OF MEDICAL SCIENCES, UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA, PROVINCE OF BUENOS AIRES, ARGENTINA

Contacto: victoriamencu@gmail.com

Introduction: β cell dysfunction is conditioned by gene expression alterations and their regulatory mechanisms. Micro RNAs (miRNAs) are small noncoding RNAs that regulate gene expression by interacting and targeting messenger RNA (mRNAs). An adequate integration of mRNA and miRNA expression profiles facilitates elucidation of significant biological alterations.

Aim: to identify new transcriptomic alterations and miRNAs involved in type 2 diabetes (T2D) pathogenesis through the integration of data available in public databases.

Materials and methods: 1. 7 microarray studies performed from islets of people without diabetes (ND; n = 245) and with T2D (n = 96) were analyzed. For further meta-analysis, we identified Differentially Expressed Genes (DEGs) (ND vs. DT2) and selected those that varied consistently in the different studies. 2. mRNA and miRNA expression profiles were integrated, and computationally predicted miRNA-mRNA interactions to find dysregulated miRNAs relevant to T2D pathogenesis. This analysis was performed using a study from a T2D murine model in which both types of RNAs were analyzed in the same pancreatic tissue, using Next Generation Sequencing techniques.

Results: 1. As a result of meta-analysis, 48 transcriptional alterations associated with metabolism and/or development and maintenance of pancreatic islets were identified. Notably, 9 of these DEGs have not been previously reported as dysregulated in T2D. 2. In the murine model, a total of 643 DEGs and 90 differentially expressed miRNAs (ND vs. DT2) were found. The integration analysis revealed 42 interactions involving 30 miRNAs and 33 mRNAs. Functional analyses indicated that lipid metabolism was enriched. In order to verify whether these interactions may be relevant in human, human homologous miRNAs were searched, and their target genes were predicted. Six of these predicted interactions were also identified as relevant in the rat model, for example hsa-mir-29b-3p-COL5A3. In addition, 46 interactions involved mRNAs that are part of the transcriptional alterations found in point 1.

Conclusions: Our work provides new evidence that facilitates the interpretation of molecular alterations in T2D pathogenesis. Further studies could validate its potential use for the development of new strategies to improve T2D diagnosis and treatment.