

microRNAs en vesículas extracelulares, hígado y plasma en individuos con infección crónica por HCV

Cairolí, V(1); De Sousa, M(2); Sejas, JC(2); Chiocconi, TM(1); De Matteo, E(1); Fernandez-Rodriguez, A(3); Preciado, MV(1); Valva, P(1).

(1) Instituto Multidisciplinario de Investigaciones en Patologías Pediátricas (IMIPP-CONICET-GCBA); (2) Unidad de Hepatología, Hospital General de Agudos JM Ramos Mejía; (3) Unidad de Infección Viral e Inmunidad, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III.

Contacto: *vikycairolí@gmail.com*

Las vesículas extracelulares (EVs) son importantes en la medicina de precisión como posible herramienta para evaluar la severidad de daño hepático en pacientes con hepatitis C crónica (CHC). Se postula que los microRNAs (miRNAs) jugarían un rol fundamental en la regulación del proceso de fibrogénesis y, por lo tanto, podrían ser biomarcadores de daño como parte del contenido de las EVs o libres en plasma. Si bien se sabe que su empaquetamiento en EVs es selectivo, aún está en discusión si su contenido de miRNAs refleja la expresión hepática en pacientes con CHC. El objetivo del trabajo fue evaluar los perfiles de expresión de miRNAs en distintos compartimentos en individuos con CHC y analizarlos como posibles biomarcadores de severidad de daño hepático. Se estudiaron muestras de plasma, EVs plasmáticas y tejido hepático de una cohorte de 59 individuos con CHC (21 HCV; 38 HCV/HIV). Se evaluó la expresión de miRNAs en EVs (EVs-miRNAs) por NGS y en hígado y plasma la expresión de miR-122-5p, miR-92a-3p, miR-3615, miR-320a-3p, miR-423-3p, miR-128-3p, miR-194-5p y miR-1246 por RT-qPCR. Los resultados se analizaron con respecto a la fibrosis hepática (F₂ vs F₂) y entre compartimentos. A su vez, se evaluó el poder diagnóstico de los miRNAs periféricos para discriminar casos con F₂ mediante el análisis de curvas ROC. La expresión de EVs-miRNAs mostró una firma específica con respecto al daño. Cuando se analizó la totalidad de los casos con CHC, se observó la up-regulación de miR-122-5p [fold change (FC)=3,06, FDR0,001] y la down-regulación de miR-92a-3p (FC=-1,5, FDR=0,051) en los individuos con F₂. Por su parte, en el subgrupo HCV, miR-3615, miR-320a-3p y miR-122-5p mostraron expresión aumentada, mientras que en HCV/HIV, miR-194-5p, miR-1246 y miR-122-5p mostraron mayor expresión y miR-423-3p y miR-128-3p menor expresión en los casos con F₂ (FC_{1,5}; p-valor ajustado_{0,2}). A nivel hepático estos perfiles fueron diferentes ya que en HCV se observó una mayor expresión de miR-92a-3p y miR-1246 en F₂ (p=0,013; p=0,041 respectivamente), mientras que en HCV/HIV sólo de miR-122-5p (p=0,004). El análisis del poder diagnóstico de los EVs-miRNAs mostró un desempeño excepcional (AUROC>0,9) del miR-3615 en el subgrupo HCV y de miR-423-3p y miR-128-3p en HCV/HIV para discriminar casos con F₂; y bueno (AUROC>0,7) para miR-122-5p y miR-92a-3p en la totalidad de los casos con CHC. La evaluación plasmática directa de los miRNAs no mostró diferencias significativas

con respecto a la fibrosis. En individuos con CHC la severidad de la fibrosis hepática se vincula con perfiles específicos de EVs-miRNAs que no reflejan su expresión a nivel hepático, lo que sugiere un empaquetamiento altamente selectivo de estos miRNAs. Esta firma distintiva de individuos con mayor severidad de fibrosis junto con la discrepancia con los perfiles de expresión plasmáticos resalta el potencial de las EVs como herramienta no invasiva para la evaluación del daño hepático.