

Alcohol, microARN e inflamación

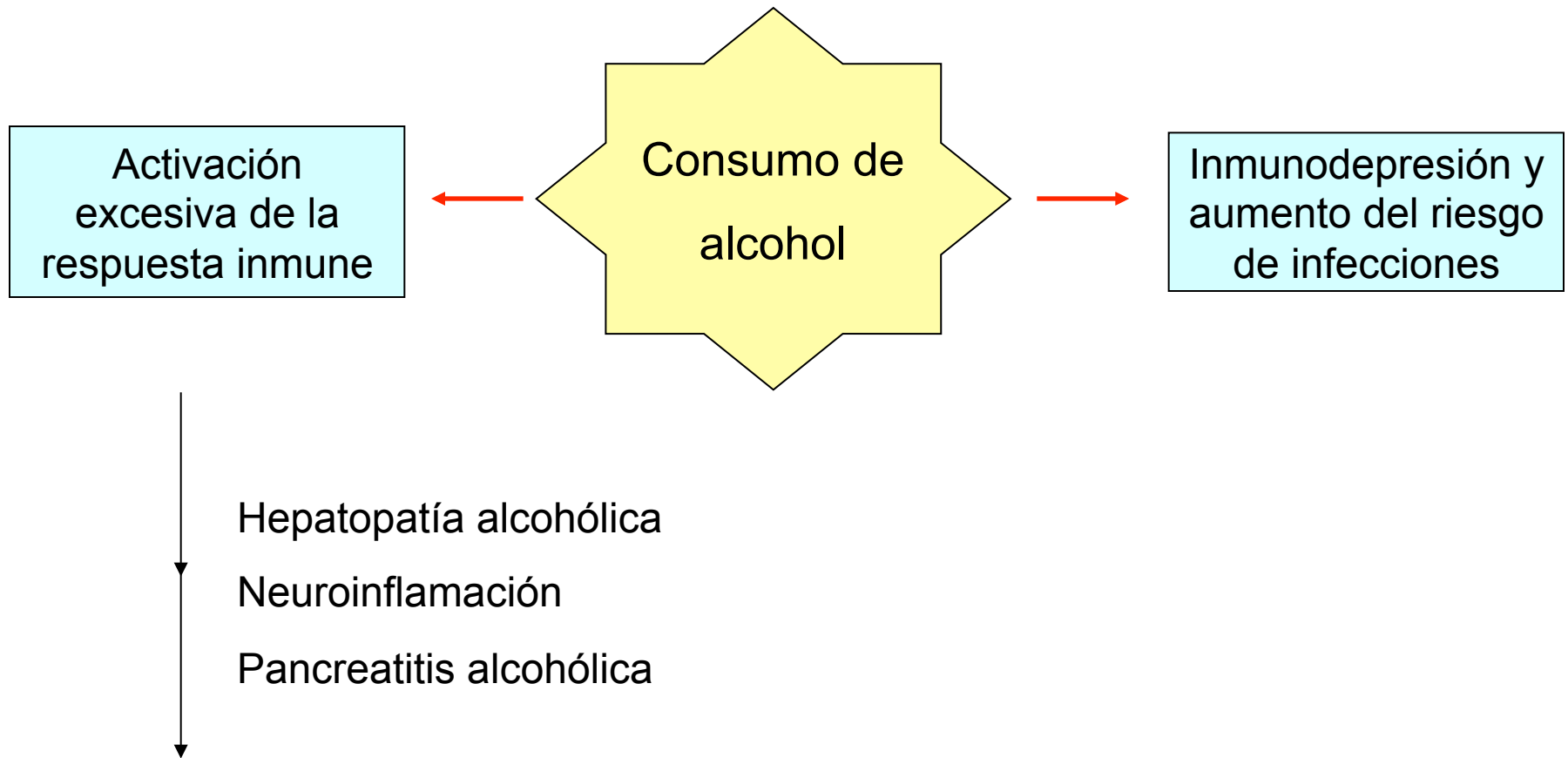
Miguel Marcos Martín

Servicio de Medicina Interna

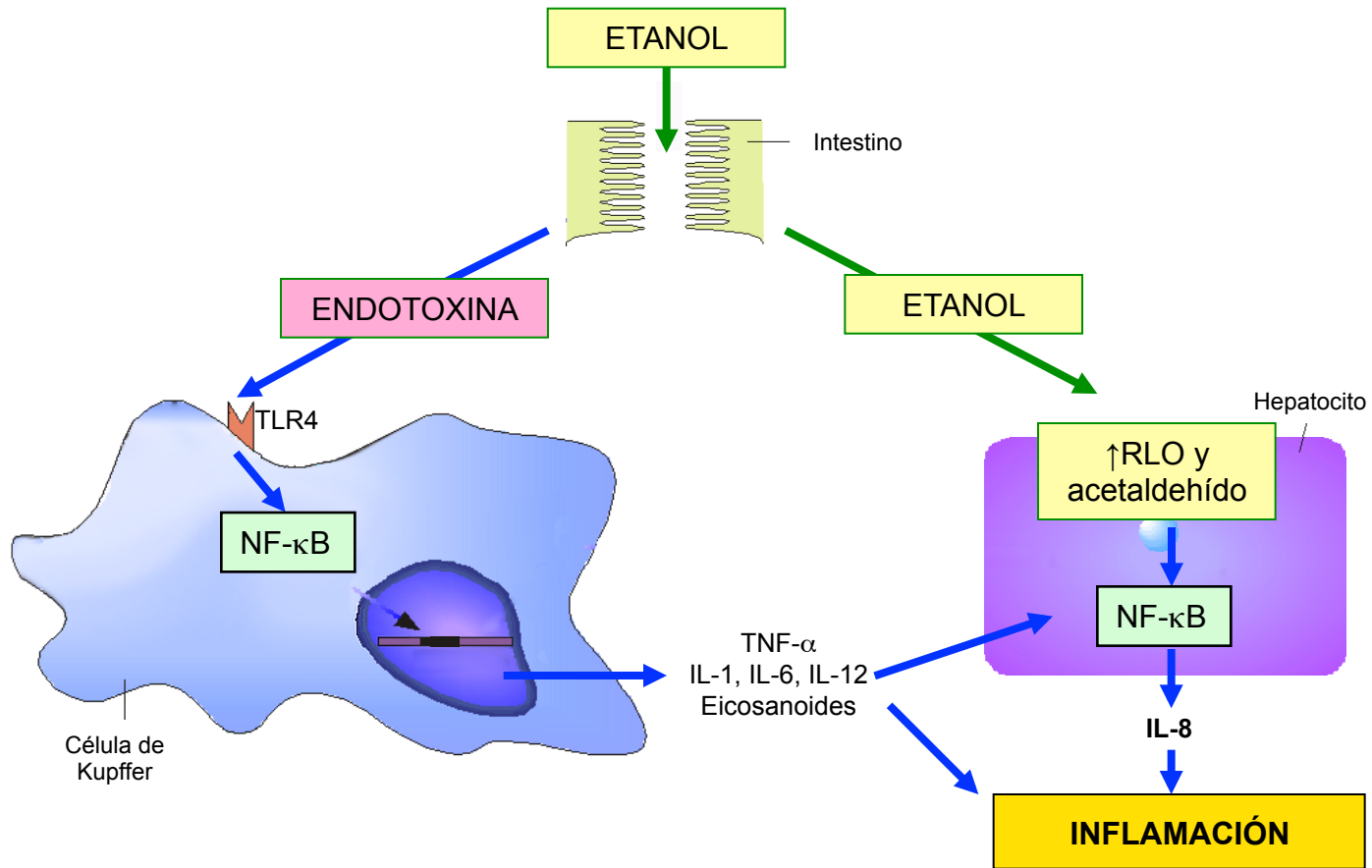
Hospital Universitario de Salamanca

Madrid, 26 de abril de 2014

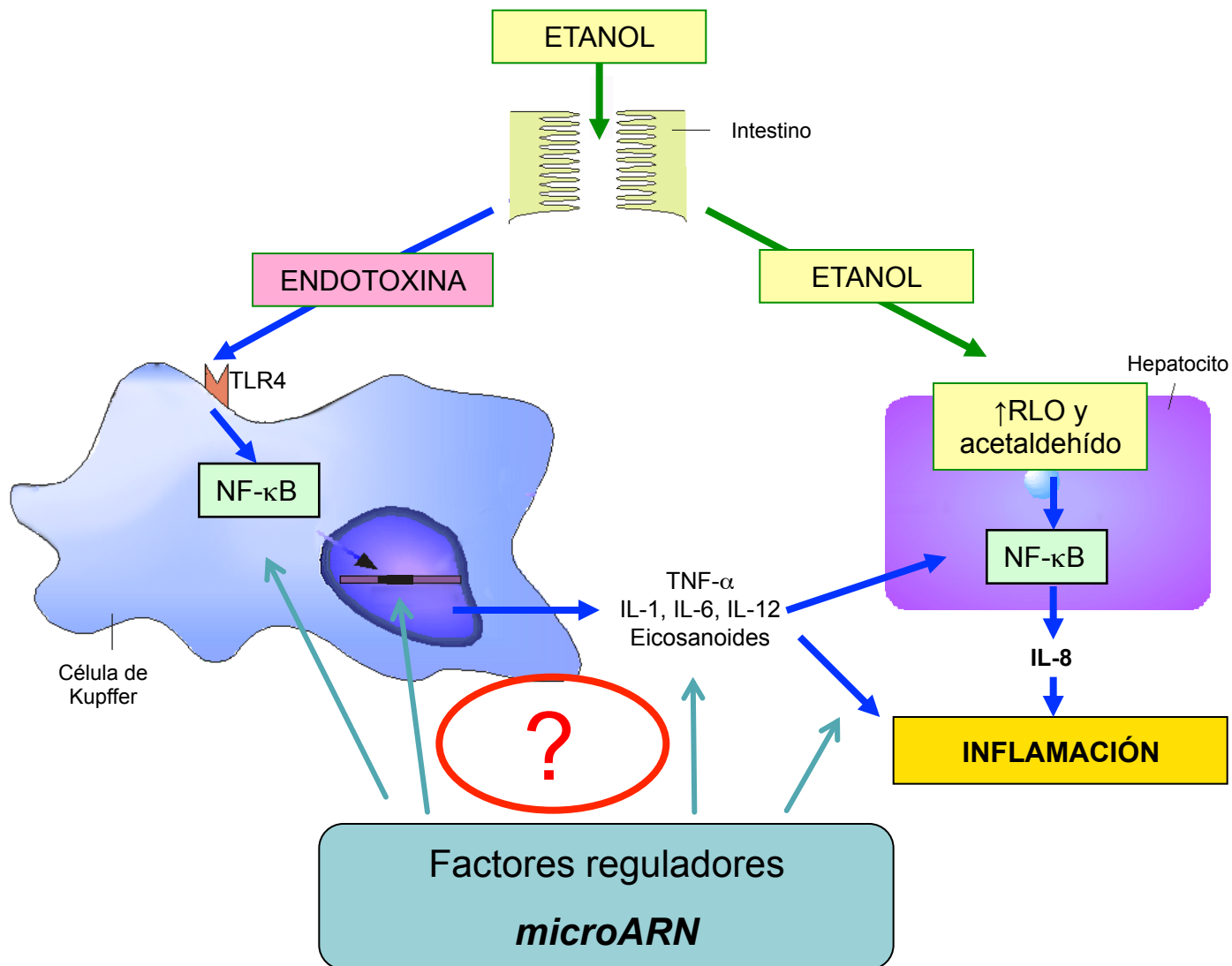
Consumo de alcohol y respuesta inmune



Consumo de alcohol y respuesta inmune



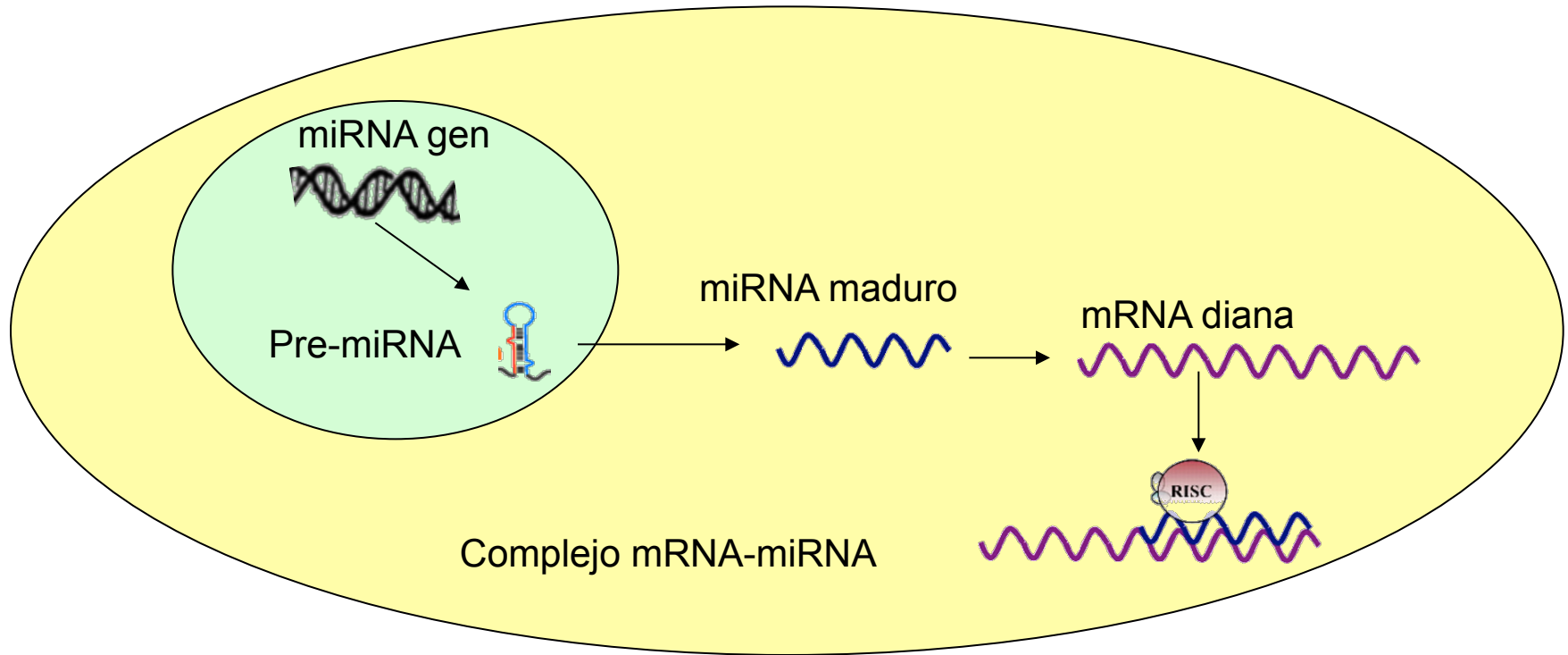
Consumo de alcohol y respuesta inmune



microARN, alcohol e inflamación

- RNA de pequeño tamaño capaz de modificar la expresión de genes diana uniéndose a la región 3' UTR de su RNA mensajero
- Fueron descritos en 1993 y el término se introdujo en el 2001
- Reguladores clave de numerosos procesos biológicos
- Efectos redundantes y pleiotrópicos

microARN, alcohol e inflamación



microARN, alcohol e inflamación

- Datos experimentales indican que el consumo excesivo de alcohol puede alterar el perfil de expresión de microARN en diferentes tejidos
 - Arrays de expresión y qPCR
 - Modelos animales y tejidos humanos
- Estos microARN parecen capaces de regular la respuesta inflamatoria y la lesión asociada a esta sustancia
 - Estudios funcionales *in vitro*
 - Modelos animales

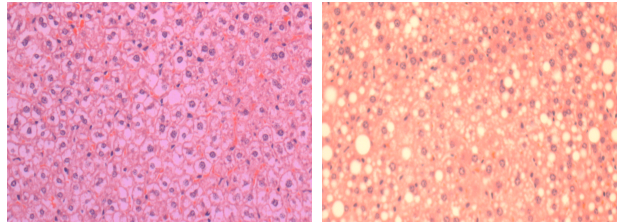
microARN, alcohol e inflamación

- Papel del microARN en la lesión e inflamación hepática
- Papel del microARN en la neuro-inflamación
- Otros
 - Monocitos de sangre periférica

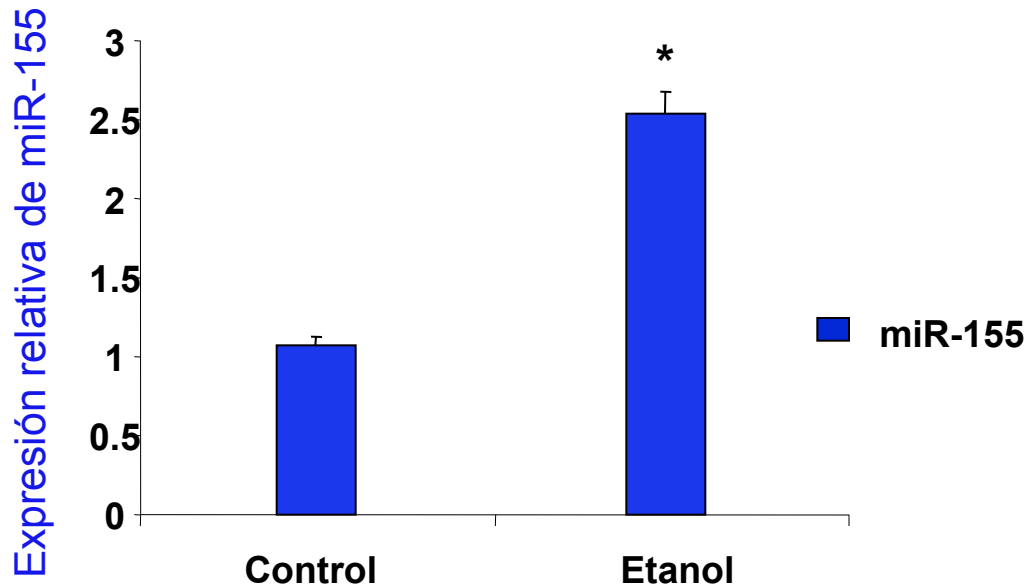
microARN y hepatopatía alcohólica

- Numerosos estudios han mostrado alteraciones en microARN en relación con la hepatopatía alcohólica
- Tejido hepático
 - ↑ miR-21, miR-34a, miR-155, miR-122
 - ↓ miR-181a, miR-199a, miR-200a
- Sangre periférica
 - ↑ miR-122, miR-571 and miR-652

miR-155 y hepatopatía alcohólica

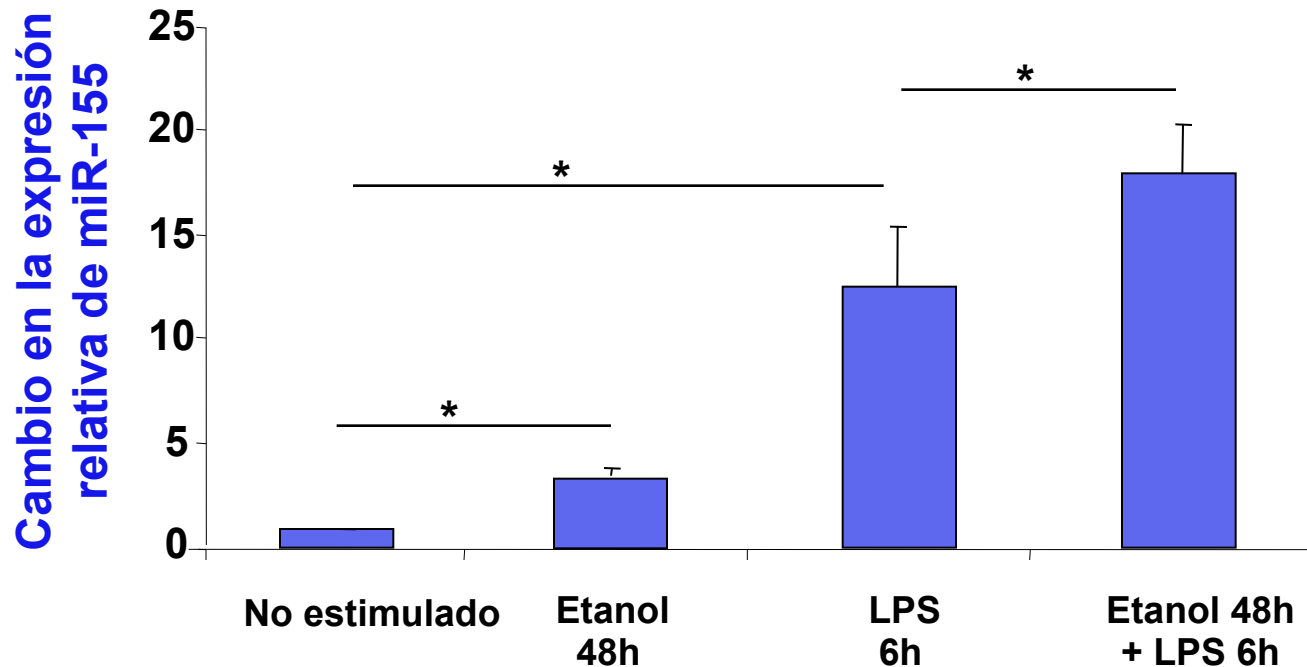


**Dieta Lieber-DeCarli
durante 4 semanas**



Incremento en la producción de miR-155 en células de Kupffer de ratones alimentados con etanol frente a controles (* $P < 0,05$)

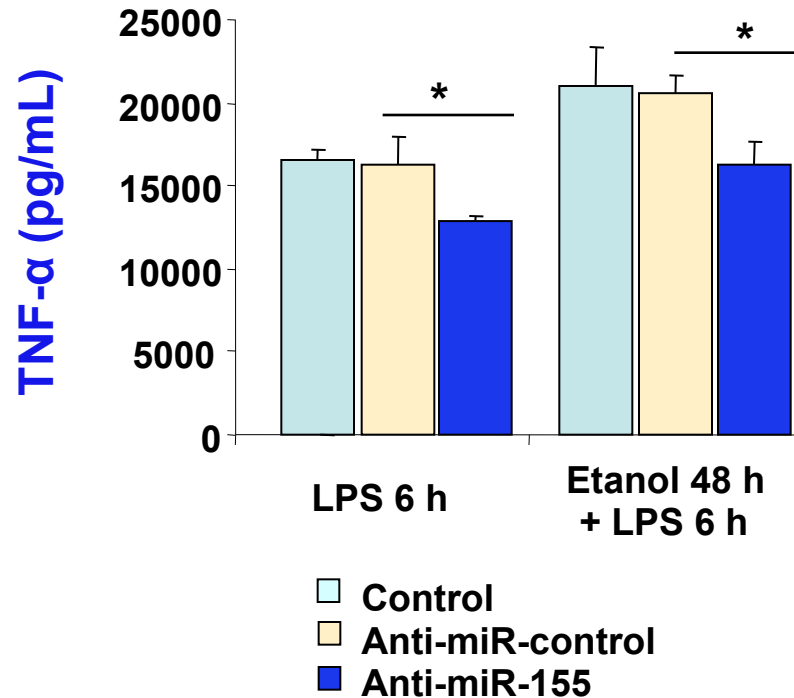
miR-155 y hepatopatía alcohólica



La exposición a alcohol y/o LPS incrementa la expresión de miR-155 en macrófagos RAW 264.7 (* $P < 0,05$)

Bala S. et al. Up-regulation of microRNA-155 in macrophages contributes to increased tumor necrosis factor- α (TNF- α) production via increased mRNA half-life in alcoholic liver disease. *JBC* 2011

miR-155 y hepatopatía alcohólica

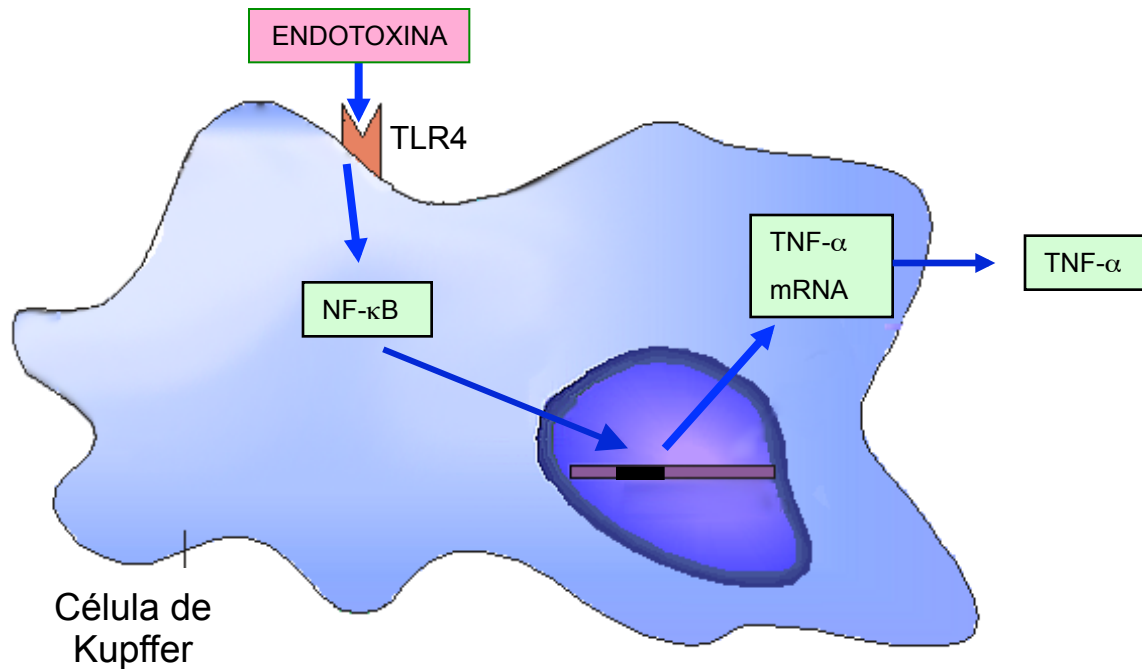


La inhibición del miR-155 previene el incremento de TNF- α en macrófagos tratados con etanol y/o LPS (* $P < 0,05$)

Bala S. et al. Up-regulation of microRNA-155 in macrophages contributes to increased tumor necrosis factor- α (TNF- α) production via increased mRNA half-life in alcoholic liver disease. *JBC* 2011

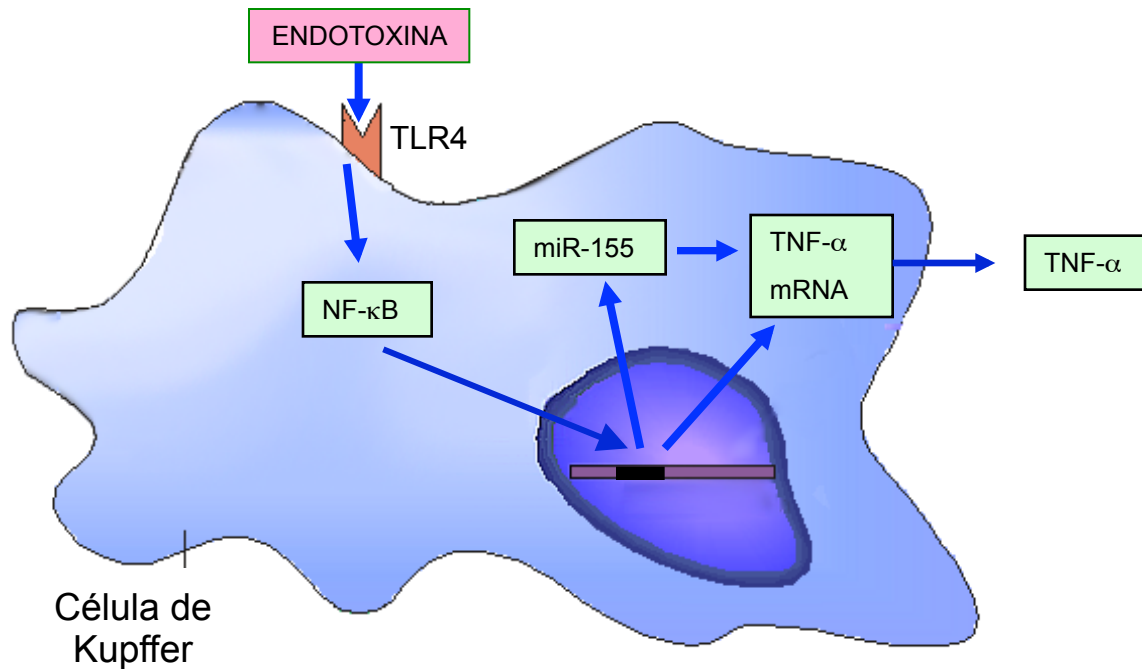
miR-155 y hepatopatía alcohólica

- La exposición a alcohol incrementa los niveles de miR-155 *in vivo* e *in vitro*
- miR-155 está directamente asociado con la producción de TNF-alfa tras la exposición a etanol y/o estimulación con LPS



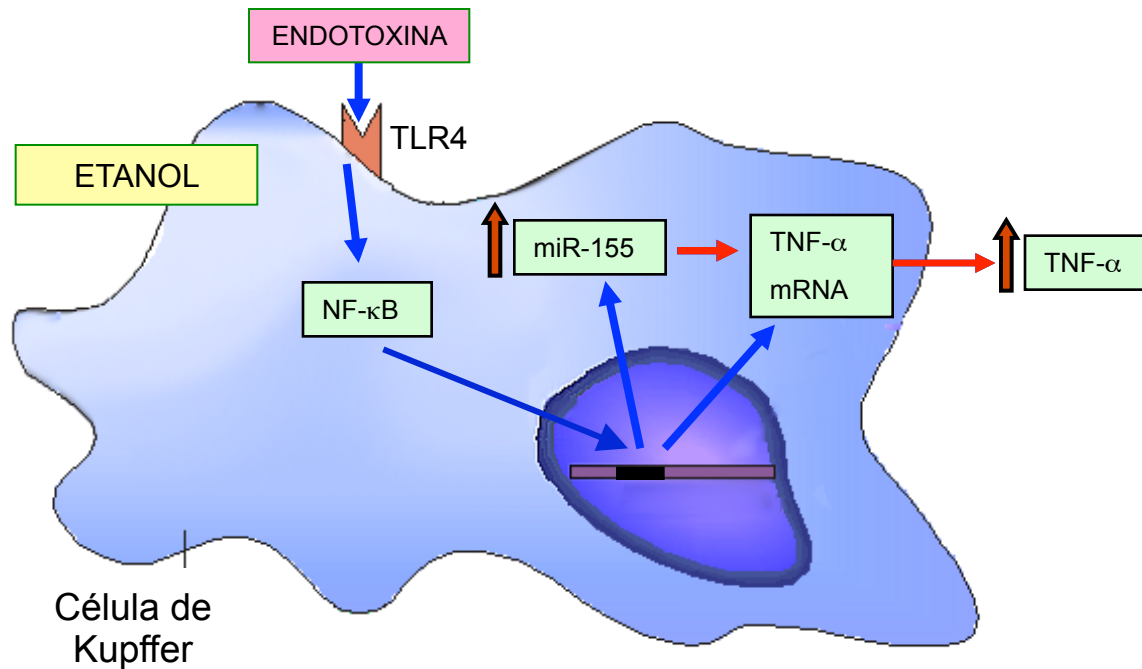
miR-155 y hepatopatía alcohólica

- La exposición a alcohol incrementa los niveles de miR-155 *in vivo* e *in vitro*
- miR-155 está directamente asociado con la producción de TNF-alfa tras la exposición a etanol y/o estimulación con LPS



miR-155 y hepatopatía alcohólica

- La exposición a alcohol incrementa los niveles de miR-155 *in vivo* e *in vitro*
- miR-155 está directamente asociado con la producción de TNF-alfa tras la exposición a etanol y/o estimulación con LPS



miR-155 puede ser una diana terapéutica en la hepatopatía alcohólica

miR-122 y hepatopatía alcohólica

- miR-122, muy abundante en hepatocitos, se ha relacionado tanto con la hepatopatía alcohólica como con otras formas de daño hepático
 - Incremento de miR-122 en el hígado de modelos animales de hepatopatía alcohólica
 - Incremento de miR-122 en suero, correlacionado con la elevación de transaminasas
 - Descenso de miR-122 en pacientes con cirrosis alcohólica avanzada asociado con peor pronóstico

Bala S et al. Circulating microRNAs in exosomes indicate hepatocyte injury and inflammation in alcoholic, drug-induced, and inflammatory liver diseases. *Hepatology* 2012

Waidmann O et al. Serum MicroRNA-122 Predicts Survival in Patients with Liver Cirrhosis. *PlosOne* 2012

miR-122 y hepatopatía alcohólica

- miR-122 influye en muchas vías celulares
 - metabolismo lipídico
 - fibrosis hepática
- Preciso validar su papel fisiopatológico y su rol como biomarcador de hepatopatía

microARN y neuroinflamación

- Enorme cantidad de información disponible de estudios de perfil de expresión y de estudios funcionales
- Diferentes tipos de tejidos y modelos experimentales
- Posible interés en dos microARN
 - miR-155
 - miR-146a

miR-155 y neuroinflamación

- En un modelo murino de consumo excesivo de etanol, se observó un incremento en la activación de NF- κ B, de miR-155 y de citocinas inflamatorias en cerebelo
- Ratones *knock out* para miR-155 mostraron una activación reducida de NF- κ B y un descenso en citocinas inflamatorias
- Ratones *knock out* para TLR-4 no mostraron un incremento en miR-155 tras el consumo de alcohol

Estos datos apuntan claramente al miR-155 como un mediador de neuroinflamación inducida por alcohol a través de TLR-4

miR-146a y neuroinflamación

- Se ha observado una sobre-expresión de miR-146a en el córtex cerebral de pacientes alcohólicos
- Los pacientes con el alelo C del polimorfismo 60 C>G del gen de miR-146a presentaron un mayor riesgo de alcoholismo:

OR = 1,615 (IC 95% = 1,067 – 2,442; $P = 0,023$)

Lewohl et al. Up-Regulation of MicroRNAs in Brain of Human Alcoholics. *ACER* 2011

Novo-Veleiro I et al. A genetic variant in the microRNA-146a gene is associated with susceptibility to alcohol use disorders. *European Psychiatry* 2014

microARN, alcohol e inflamación

- Papel del microARN en la lesión e inflamación hepática
- Papel del microARN en la neuro-inflamación
- Otros
 - Monocitos de sangre periférica

microARN, alcohol e inflamación

Estudio de perfil de expresión de microARN en monocitos CD14+ de sangre periférica

Objetivos

1. Identificar el perfil de expresión de microARN de pacientes con consumo agudo y crónico de alcohol
2. Investigar el potencial de determinados microARN como marcadores y dianas terapéuticas de la inflamación asociada al consumo crónico y excesivo de alcohol

Conclusiones

- El consumo de alcohol determina una alteración en el perfil de expresión de microARN que está implicada en la regulación de la inflamación inducida por esta sustancia
- miR-155 es el micro-ARN más claramente asociado con la inflamación provocada por alcohol en diferentes tejidos
- Es preciso validar determinados micro-ARN (p.ej., miR-122) como biomarcadores de inflamación asociada al consumo de alcohol

Conclusiones

- Utilidad potencial como
 - biomarcadores
 - dianas terapéuticas



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

HOME	ARTICLES & MULTIMEDIA ▾	ISSUES ▾	SPECIALTIES & TOPICS ▾	FOR AUTHORS ▾	CME ▸
------	-------------------------	----------	------------------------	---------------	-------

ORIGINAL ARTICLE

Treatment of HCV Infection by Targeting MicroRNA

Harry L.A. Janssen, M.D., Ph.D., Hendrik W. Reesink, M.D., Ph.D., Eric J. Lawitz, M.D., Stefan Zeuzem, M.D., Maribel Rodriguez-Torres, M.D., Keyur Patel, M.D., Adriaan J. van der Meer, M.D., Amy K. Patick, Ph.D., Alice Chen, B.A., Yi Zhou, Ph.D., Robert Persson, Ph.D., Barney D. King, M.D., Sakari Kauppinen, Ph.D., Arthur A. Levin, Ph.D., and Michael R. Hodges, M.D.

N Engl J Med 2013; 368:1685-1694 | [May 2, 2013](#) | DOI: 10.1056/NEJMoa1209026

Agradecimientos

Unidad de Alcoholismo

Hospital Universitario de Salamanca

- F. Javier Laso
- Isabel Pastor
- Ignacio Madruga
- Antonio J. Chamorro
- Hernán Llorente
- Ignacio Novo
- María Fernández
- M^a de los Ángeles Pérez

Universidad de Salamanca. Departamento de Medicina

Unidad de Medicina Molecular

Rogelio González-Sarmiento

Juan Luis García

Servicio de Citometría

Alberto Orfao

Julia Almeida

