

PAPEL DE LAS VARIACIONES GENÉTICAS EN *micro*RNA EN LA REGULACIÓN DE LOS NIVELES DE FVIII

R. Teruel, J.A. Guerero, I. Martínez-Martínez, N. García-Barberá, D. Mezzano, V. Vicente, J. Corral, C. Martínez
*Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación.
 Universidad de Murcia*

Múltiples causas, tanto ambientales como genéticas pueden alterar el equilibrio entre factores pro y anticoagulantes del sistema hemostático. A pesar del gran número de estudios referidos a la identificación de nuevos factores genéticos causantes de desordenes trombóticos y/ hemorrágicos, un gran porcentaje son causados por factores genéticos o ambientales que aún están por determinar. Recientemente nuestro laboratorio, así como otros grupos, identificamos a los *micro*RNA (*mi*RNA) como nuevos moduladores del sistema hemostático.

Objetivo: Evaluar si variaciones genéticas en los genes de *mi*RNA afectan a los niveles de sus potenciales dianas hemostáticas.

Métodos: Realizamos una exhaustiva búsqueda de variaciones genéticas en genes de *mi*RNA que pudieran tener proteínas hemostáticas como posible diana utilizando diferentes herramientas bio-informáticas: *micro*RNA.org (<http://www.microRNA.org>), TargetScan (versión 5.1) <http://www.targetscan.org> y Ensembl (<http://www.ensembl.org/index.html>). Llevamos a cabo un estudio de asociación de genoma completo analizando 320.610 SNP en 75 niños sanos ($8,5 \pm 1,8$ años) de los cuales teníamos datos de niveles plasmáticos de varias proteínas hemostáticas. El genotipado de rs10488598 se realizó en un grupo de sujetos sanos ($N=248$, $12,3 \pm 6,3$ años) empleando una sonda Taqman.

Resultados: El estudio *in silico* nos permitió seleccionar 242 *mi*RNA con potenciales dianas hemostáticas, con 539 variaciones genéticas, entre de las cuales 7 SNP estaban presentes en la matriz de Illumina. Identificamos una asociación entre rs10488598 localizado en el gen de *miR-490*, *mi*RNA que se expresa en hígado y es potencial modulador de F8, y niveles de FVIII coagulante (FVIII:C) [T/T-C/T: $87,0 \pm 2,8$ ($n=64$); C/C: $119,7 \pm 19,9$ ($n=3$); $p=0,02$]. Realizamos el genotipo de rs10488598 en 248 controles donde los niveles de FVIII:C en los diferentes grupos fueron: $91,5 \pm 1,5$ para T/T-C/T ($n=267$) y para C/C $107,3 \pm 12,2$ ($n=7$).

Conclusiones: A través de un estudio de asociación de genoma completo y un estudio dirigido de variaciones genéticas en genes de *mi*RNA, identificamos una asociación entre el SNP rs10488598 y FVIII:C. Aunque no vimos una diferencia estadísticamente significativa en el grupo de 248 sujetos, existe una tendencia, similar a la observada inicialmente, por lo que estudios con una mayor casuística serían necesarios. Por tanto polimorfismos localizados en genes de *mi*RNA pueden interferir en su biogénesis, por lo que podrían modular la expresión de proteínas hemostáticas y ser nuevos elementos a tener en cuenta en el desarrollo de eventos trombóticos y/o hemorrágicos.

(PI08/1506, EMER07/035, SAF2009-08993, 07703/GERM/07 y RD06/0014/0039)