

ANÁLISIS BIOINFORMÁTICO DEL GENOMA OSCURO TRANSCRITO PARA EL DESCUBRIMIENTO DE DIANAS EN FIBRILACIÓN AURICULAR

XIV Jornada de Jóvenes Investigadores del I3A

Sebastián Usón-Salinas¹, Carlos Asensio-Alloza¹, Jhydell J. Ruíz-Araica², Eduardo Candela³, Beatriz Ranera², Julia Ramírez^{1,4,5}, Laura Ordovás^{1,4,6}

¹ Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A), Grupo BSICoS, Universidad de Zaragoza, España ² Universidad San Jorge, Facultad de Ciencias de la Salud, Zaragoza, España. ³ Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IISA), Zaragoza, España ⁴ CIBER-BBN, Zaragoza, España ⁵ William Harvey Research Institute, Queen Mary University of London, London, UK ⁶ Fundación ARAID de Zaragoza-Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IISA)- CIBER-BBN, Mariano Esquillor s/n, 50018, Zaragoza, España., e-mail: s.uson@unizar.es

BSICoS
Biomedical Signal Interpretation & Computational Simulation
Instituto Universitario de Investigación en Ingeniería de Aragón
Universidad Zaragoza

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) se asocia con **remodelación auricular** y mayor riesgo cardiovascular. Tiene una fase inicial (o **paroxística**, PaFA) que progresa a un estadio **permanente** (PeFA). Sin embargo, su base molecular aún no se comprende completamente. Las terapias actuales no abordan el remodelado estructural subyacente, lo que destaca la necesidad de estrategias basadas en herramientas moleculares.¹

Los **RNAs no codificantes** (ncRNAs), como microRNAs (miRs) y RNAs largos (lncRNAs), regulan vías de señalización implicadas en la FA mediante redes RNA competitivas endógenas (ceRNA).² (Figura 1)

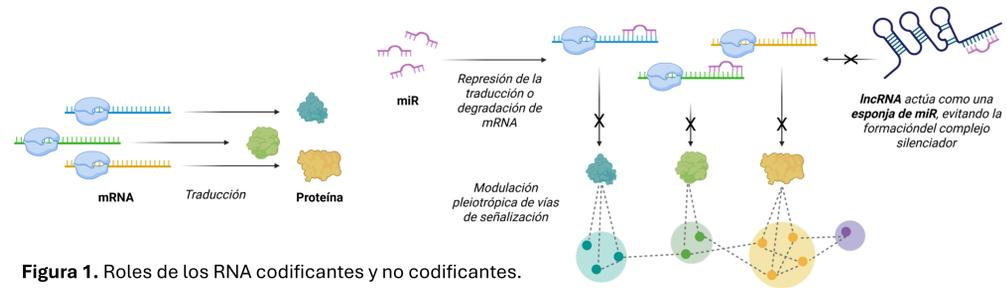


Figura 1. Roles de los RNA codificantes y no codificantes.

OBJETIVOS

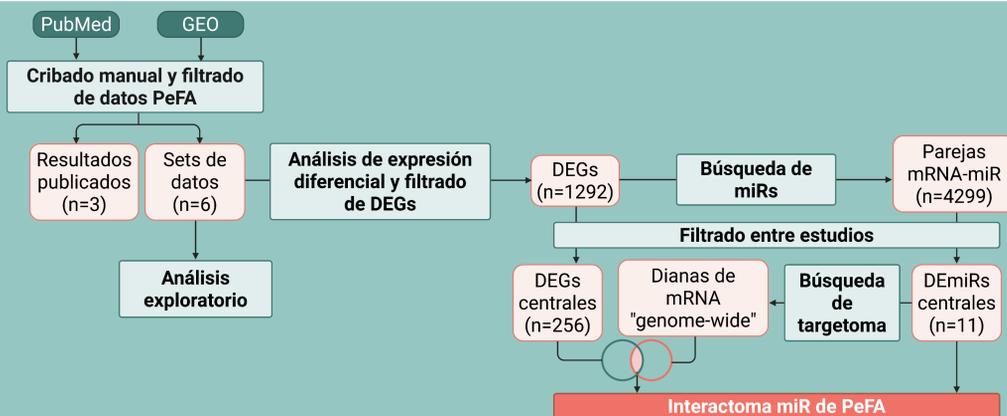
Diseñar una estrategia bioinformática para identificar ncRNAs clave implicados en la transición de FA paroxística a permanente, como posibles dianas terapéuticas.

- Recopilar datos transcriptómicos publicados en estudios sobre FA.
- Desarrollar una estrategia bioinformática para identificar ncRNAs y redes ceRNA desreguladas mediante análisis de expresión diferencial entre los distintos estadios de FA y controles.

HIPÓTESIS

Los ncRNAs desempeñan un papel clave en el inicio, mantenimiento y progresión de la FA actuando sobre genes codificantes debido a su capacidad reguladora pleiotrópica.

MATERIALES Y MÉTODOS



- Búsqueda bibliográfica y selección de estudios transcriptómicos de PeFA.
- Análisis exploratorios, corrección de efectos de lote (PCA, Hierarchical clustering)
- Normalización y análisis de expresión diferencial (DESeq2, limma)
- Predicción de interacciones miR-mRNA y miR-lncRNA (multiMiR)
- Definición de miRs centrales
- Generación de interactoma específico de FA permanente.
- Análisis funcional de genes diana del interactoma (ShinyGO)

RESULTADOS

Se identificaron 1292 DEGs totales de todos los datasets de PeFA, que predijeron 4299 parejas miR-mRNA. La comparativa entre datasets produjo **259 DEGs comunes** que interactúan con 63 miR predichos únicos. De estos, **11 miRs** se encuentran verificados experimentalmente.³ No se identificaron lncRNA, imposibilitando formar redes ceRNA. El **interactoma predicho de PeFA** cuenta con 11 miRs y 10 mRNAs que establecen 28 interacciones (Figura 2).

hsa-miR-206 está alterado en PaFA y PeFA, lo que sugiere su potencial implicación en la progresión y mantenimiento de la enfermedad.

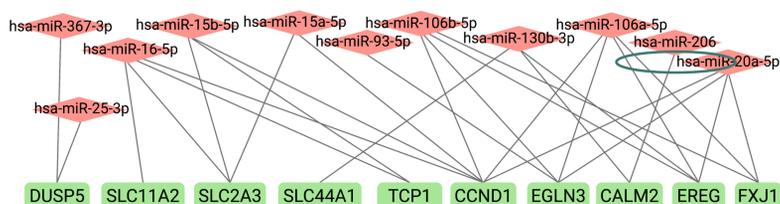


Figura 2. Interactoma miR-mRNA de FA permanente.

El análisis funcional mostró vías clave del **remodelado auricular** (Figura 3):

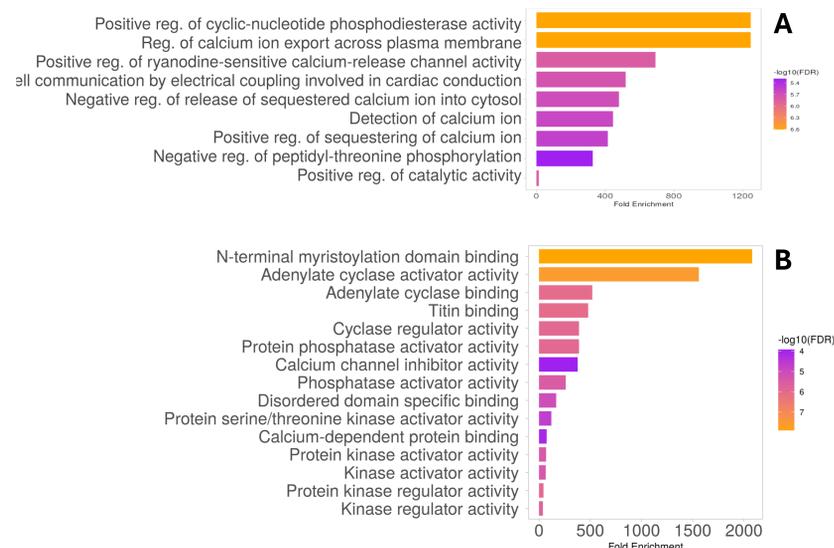


Figura 3. Términos de enriquecimiento de proceso biológico (A) y función molecular (B)

CONCLUSIONES

- Se identificaron conjuntos de datos transcriptómicos adecuados para una investigación cruzada sobre el papel de los ncRNAs en FA. Se aplicó un enfoque basado en expresión diferencial y predicción de dianas miR.
- El interactoma miR con genes codificantes se ha establecido para PeFA. Los genes pertenecientes al interactoma describen el marco contextual de la estabilización de la FA.

- A nivel eléctrico, destacan la **regulación de calcio** y la señalización adrenérgica.
- El remodelado estructural se refleja en vías relacionadas con **fibrosis**, fibras contráctiles y secreción de aldosterona.
- El **estrés oxidativo** promueve fibrosis e inflamación a través de ROS y proteínas redox-sensibles.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha contado con el apoyo de la subvención PROY_B08_24 del Gobierno de Aragón.



Los autores quieren agradecer a los Servicios de Apoyo a la Investigación del Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A) de la Universidad de Zaragoza por el apoyo técnico; en particular, al servicio del Cluster de supercomputación HERMES.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hindricks et al. 2021. European Heart Journal. Vol. 42, no. 5, pp. 373–498. DOI 10.1093/eurheartj/ehaa612.
2. Salmena et al. 2011. Cell. Vol. 146, no. 3, pp. 353–358. DOI 10.1016/j.cell.2011.07.014.
3. Van den Berg et al. 2023. Cell and Tissue Research. Vol. 394, no. 3, pp. 497–514. DOI 10.1007/s00441-023-03768-0.