

ANÁLISIS DE EXPRESIÓN GÉNICA DIFERENCIAL Y ENRIQUECIMIENTO FUNCIONAL EN UN MODELO MURINO DE COLITIS ULCEROSA CON MODULACIÓN DE STAT3

Álvaro Arrayás Ruiz¹, Soledad López Enríquez², María Francisca Palomares Jerez²

¹Escuela Técnica Superior de Ingeniería Informática, Universidad de Sevilla

²Departamento de Bioquímica Médica y Biología Molecular e Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla

Contacto: alvaro.arrayas@gmail.com

CONTEXTO DEL PROBLEMA

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) incluye la Enfermedad de Crohn (EC) y la Colitis Ulcerosa (CU) y es una enfermedad compleja crónica autoinmune de etiología indeterminada. De incidencia creciente desde una edad temprana y en países desarrollados, una proporción de pacientes presenta una respuesta subóptima a los tratamientos actuales. Por lo que es imperativo identificar nuevas dianas terapéuticas con el fin de diseñar tratamientos más personalizados.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Para este estudio se ha analizado la serie GSE117355 depositada por Prema Robinson et al¹ que contiene 12 muestras: 5 de control, 4 de ratones con CU inducida y 3 de ratones con CU inducida tratados con un fármaco experimental inhibidor de STAT3. **El objetivo de este trabajo es investigar la inhibición de STAT3, un transductor de señal clave en la regulación de la inflamación, como posible diana terapéutica.**

METODOLOGÍA

- Previo al análisis de expresión diferencial se realiza el preprocesamiento de los datos con el algoritmo RMA, que realiza corrección de fondo, normalización por cuantiles y obtiene un valor de expresión único para cada gen en cada array.
- Se estableció un criterio de umbral con un nivel de significancia de $p < 0.01$ y $lfc = 0.5$ para la identificación de genes diferencialmente expresados (Figuras 1, 2 y 3).
- El enriquecimiento se analizó con la ayuda de la herramienta DAVID y, examinando los términos GO de procesos biológicos del conjunto de genes (Figura 4), se identificaron genes relacionados con procesos subyacentes de la EII (Figura 5) y se estudió su regulación génica (Tabla 1).

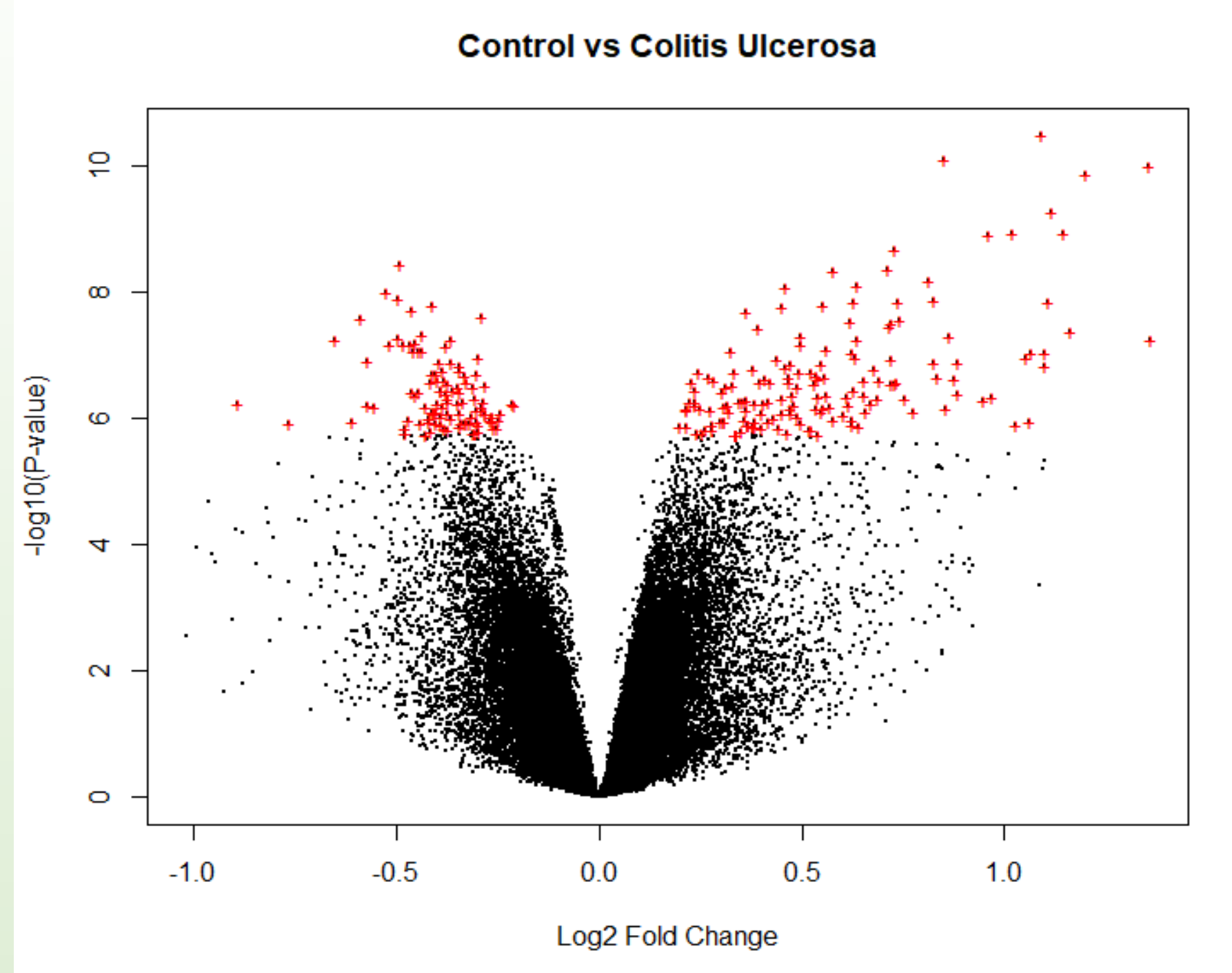


Figura 1. Volcano plot de los genes diferencialmente expresados, marcados en rojo.

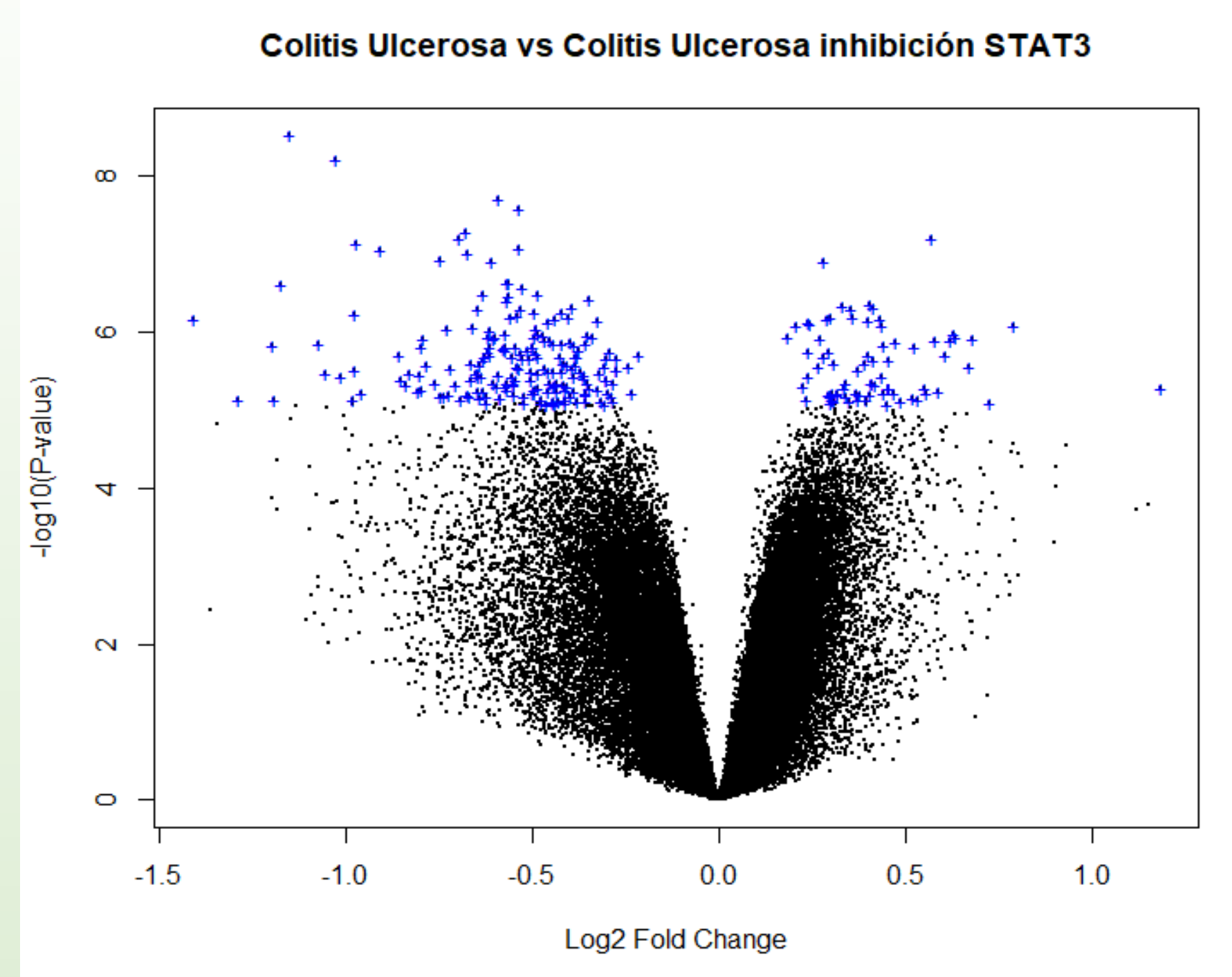


Figura 2. Volcano plot de los genes diferencialmente expresados, marcados en azul.

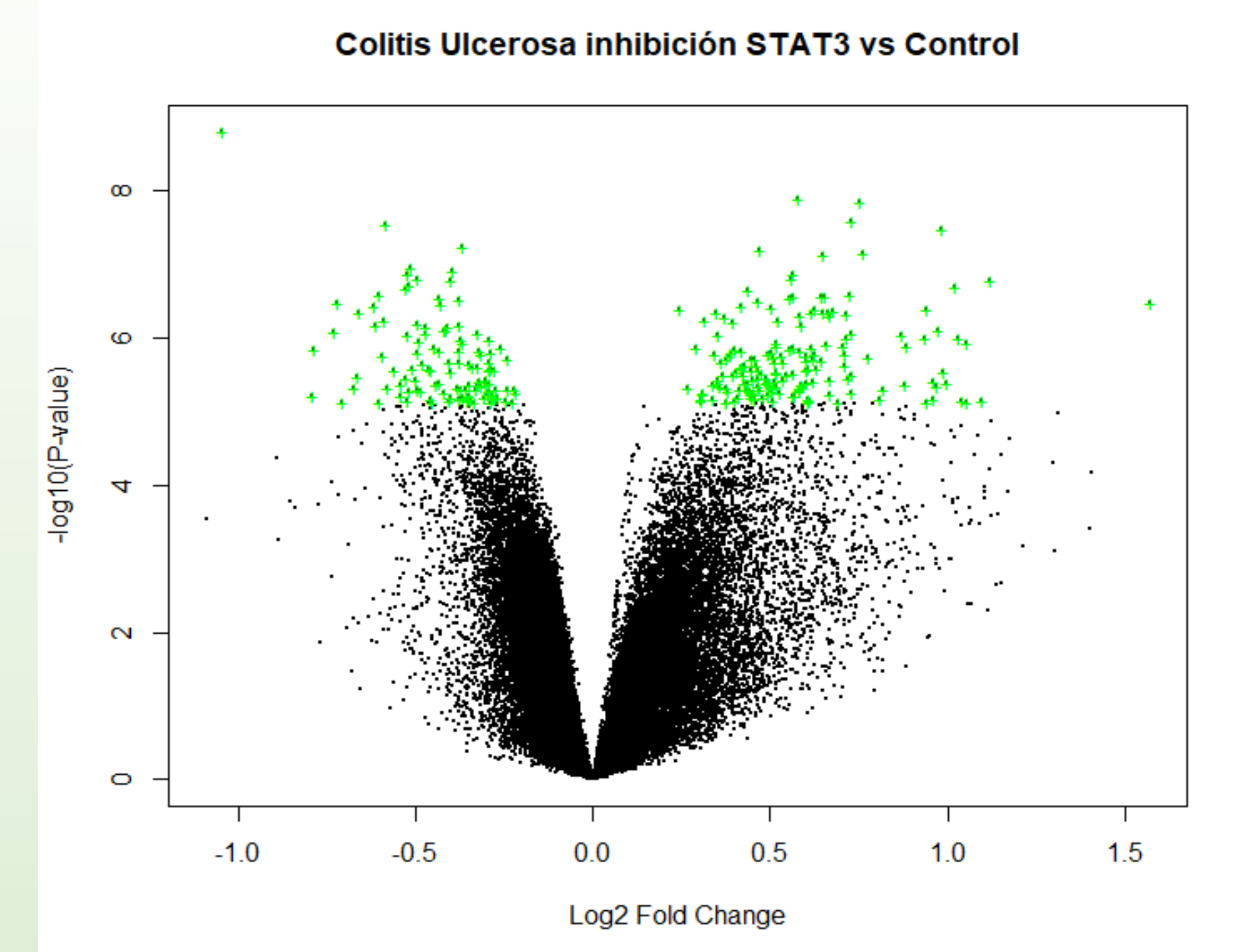


Figura 3. Volcano plot de los genes diferencialmente expresados, marcados en verde.

RESULTADOS

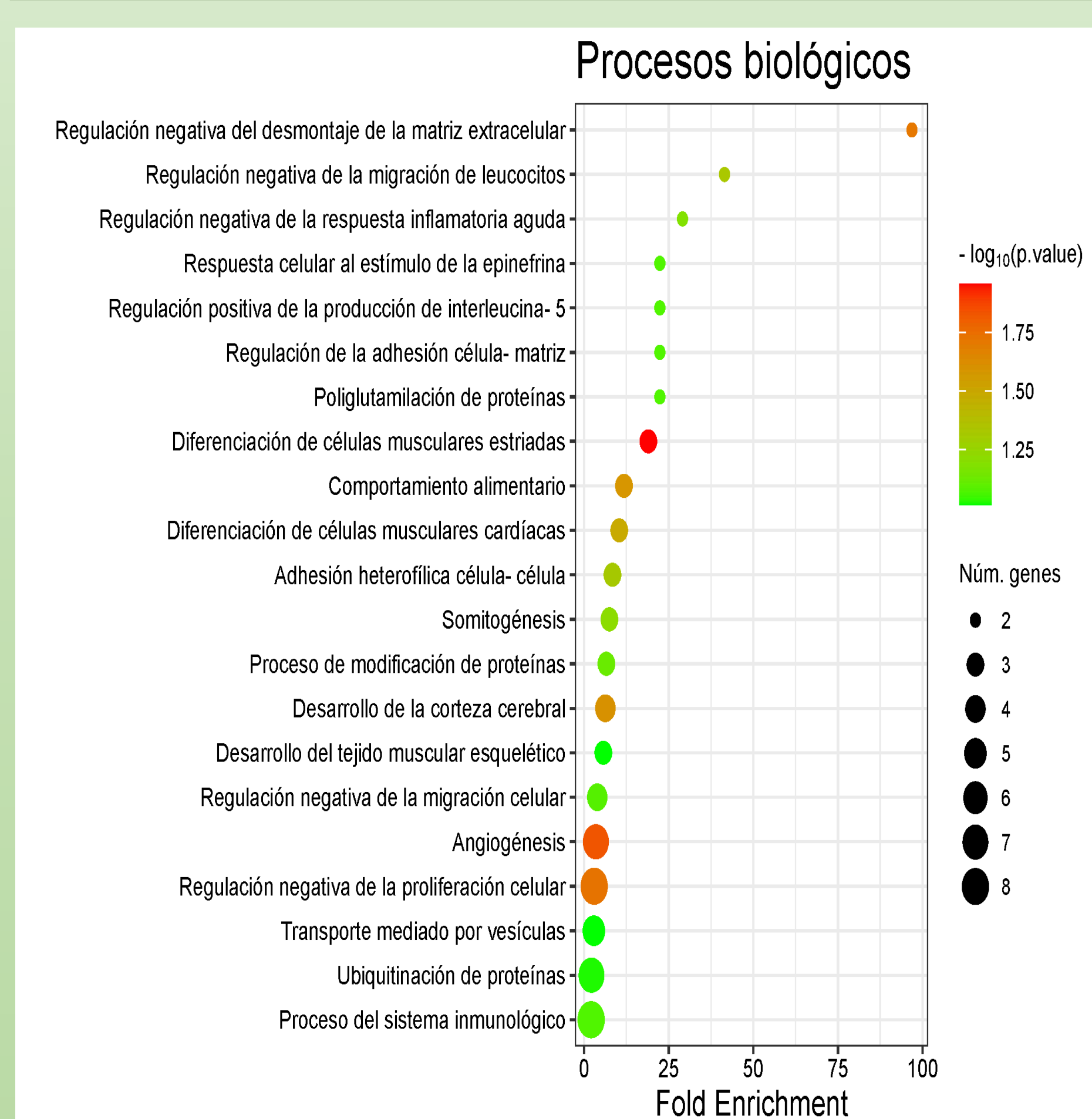


Figura 4. Diagrama de burbujas que representa el análisis de enriquecimiento de términos GO del conjunto genético.



Figura 5. Diagrama circular donde cada cuña contiene los genes implicados en cada proceso biológico.

Genes	Control vs CU	CU vs CU+STAT3	CU+STAT3 vs Control
OPRK1	---	Al alza	A la baja
PRLH	---	A la baja	Al alza
TMEM18	---	Al alza	---
ADORA1	A la baja	Al alza	---
NF1	---	A la baja	---
NLRP3	Al alza	---	A la baja
H2-AA	---	A la baja	Al alza
KLRG1	---	A la baja	Al alza
LY96	---	Al alza	---
LAX1	---	A la baja	Al alza
PSPC1	---	A la baja	Al alza
TTL12	Al alza	---	---
TNFSF18	Al alza	---	---
TSLP	---	---	A la baja

Tabla 1. Genes diferencialmente expresados y su regulación génica en los grupos de estudio.

CONCLUSIONES

- Se han identificado genes implicados en procesos biológicos potencialmente vinculados con mecanismos de activación de la EII.
- STAT3 juega un papel importante en la regulación de la expresión génica de los genes encontrados, sugiriendo que podría ser una diana terapéutica prometedora para tratar la inflamación en pacientes con EII.
- Se necesitan futuras investigaciones como pruebas de concepto mediante ensayos *in vitro* para validar los resultados obtenidos.