



4000-2. PARTICIPACIÓN DE MIR-21 EN EL REMODELADO ARRITMOGÉNICO AURICULAR EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE INSUFICIENCIA CARDIACA: ¿BASES PARA UNA NUEVA DIANA TERAPÉUTICA?

Eduard Guasch Casany, Sophie Cardin, Xiaobin Luo, Patrice Naud, Yanfen Shi, Jean-Claude Tardif, Philippe Comtois y Stanley Nattel del Montreal Heart Institute, Montreal (Quebec).

Resumen

Introducción: La fibrosis miocárdica es un factor importante en el sustrato de la fibrilación auricular (FA). Recientemente, se ha demostrado que los microRNAs participan en el remodelado miocárdico en varios procesos patológicos. El microRNA 21 (miR-21) incrementa la fibrosis a través de la inhibición de Sprouty1, una proteína que reprime la proliferación de fibroblastos a través de las MAPK. Nuestro objetivo fue estudiar el papel de miR-21 en el sustrato auricular en un modelo animal de insuficiencia cardiaca isquémica y su potencial terapéutico.

Métodos: Se indujo un infarto de miocardio (IM) mediante la ligadura de la arteria DA en un grupo de ratas. Los cambios auriculares se estudiaron mediante estudio electrofisiológico in vivo (inducibilidad de FA), histología (fibrosis miocárdica), bioquímica (qPCR de miR-21, Sprouty1 y colágeno, western-blot de erk1/2) y ecocardiografía (dilatación auricular). En un segundo grupo, se aleatorizaron las ratas a recibir inyección intramiocárdica en aurícula izquierda de un oligonucleótido locked nucleic acid (LNA) anti-miR-21 (grupo KD21) o una secuencia aleatoria (Scr21) durante la cirugía. Se estudiaron las ratas a las 2 y 8 semanas post-IM.

Resultados: El grupo IM presentó una mayor duración de la FA inducida a las 8 semanas post-IM (2 (1-6) seg. vs 152 (47-1.030) seg, Ctrl vs IM, p 0,001) y un remodelado estructural con desarrollo precoz de fibrosis miocárdica (2 semanas post-IM, $4,8 \pm 1,2\%$ vs $14,4 \pm 1,7\%$, Ctrl vs IM, p 0,01) y dilatación auricular izquierda progresiva (8 semanas: 5 ± 1 vs 9 ± 1 mm, Ctrl vs IM, p 0,001). Coincidiendo con la máxima actividad fibrogénica (2 semanas post-IM), en tejido auricular del grupo IM se demostró un incremento en la expresión de miR-21 y colágeno I y III, una reducción de Sprouty-1 y un incremento de las formas fosforiladas de las MAPK erk1/2 (fig. A). La inhibición de miR-21 mediante anti-miR redujo la duración de la FA inducida (fig. B) y previno la fibrosis miocárdica (fig. C) a las 8 semanas post-IM, sin modificar el tamaño auricular.

Conclusiones: La insuficiencia cardiaca experimental de origen isquémico conduce a un remodelado arritmogénico y FA en ratas. La inhibición selectiva auricular de miR-21 previene la fibrosis miocárdica y la inducibilidad de FA, sugiriendo que miR-21 es un importante mediador del sustrato de la FA. Nuestros resultados apuntan a miR-21 como una posible nueva diana terapéutica en la FA.