



## 4019-2. PAPEL DEL MICRORNA-133A EN LA REGULACIÓN DE ANGIOTENSINÓGENO EN LA MIOCARDIOPATÍA DIABÉTICA EXPERIMENTAL

Elisa Ramírez, Sara Ares-Carrasco, Rafael Bragado, Belén Picatoste, Alicia Caro, Óscar Lorenzo González y José Tuñón del Instituto de Investigaciones Fundación Jiménez Díaz, Madrid y Universidad Complutense, Madrid.

### Resumen

**Antecedentes:** Los miRNAs son importantes reguladores de la expresión génica, degradando RNA mensajero específicos o inhibiendo su traducción. Algunos de ellos han sido descritos en hipertrofia y fibrosis cardiaca; dos procesos clave en el desarrollo del daño miocárdico por diabetes. Ambos eventos son inducidos por la producción local de angiotensina-II, cuyo precursor (angiotensinógeno) es un potencial gen diana para miRNA-133a.

**Objetivos:** Estudiar el potencial papel del microRNA (miRNA) 133a en la miocardiopatía diabética (DCM).

**Métodos:** Veinte ratas obesas y diabéticas tipo-II (modelo ZDF) y sus respectivos control (n = 10 por grupo) se examinaron por ecocardiograma-Doppler a las 28 semanas de edad. Posteriormente se extrajo plasma, y los animales fueron sacrificados, aislándose el ventrículo izquierdo (VI) para análisis por histología, Q-PCR y Western Blot. Los estudios in vitro se realizaron con la línea celular de cardiomiocitos H9c2.

**Resultados:** Las ratas ZDF presentaron hiperglicemia e hiperlipidemia. Por eco-Doppler, además mostraron un elevado grosor del septo interventricular ( $2,4 \pm 0,15$  vs  $1,8 \pm 0,2$  mm,  $p < 0,01$ ) y un diámetro diastólico reducido ( $0,51 \pm 0,11$  vs  $0,71 \pm 0,1$ ,  $p < 0,01$ ) del VI. El miocardio presentaba hipertrofia y fibrosis intersticial, incremento de la expresión de miRNA-133a (2,12 veces vs control,  $p < 0,05$ ) y reducción del mRNA y proteína del angiotensinógeno (0,32 fold,  $p < 0,01$ ). En cultivos de cardiomiocitos, la co-incubación con alta concentración de glucosa y palmitato redujo la expresión de angiotensinógeno (0,13 veces vs control,  $p < 0,05$ ), mientras que estimuló la de miRNA-133a (3,04 veces,  $p < 0,05$ ).

**Conclusiones:** El daño miocárdico en la diabetes experimental tipo II se caracteriza por hipertrofia y fibrosis cardiaca, junto a una elevada expresión de miRNA-133a en el VI. Esta sobre-expresión podría atenuar los niveles de locales de angiotensinógeno como respuesta cardioprotectora al daño miocárdico.