



6000-3. LOS ANDRÓGENOS CIRCULANTES FAVORECEN EL PROCESO DE FIBROSIS MIOCÁRDICA EN RATONES SOMETIDOS A CONSTRICCIÓN DEL ARCO AÓRTICO POR UN MECANISMO QUE IMPLICA REPRESIÓN DE MICRORNA-29B

Raquel García López, David Merino Fernández, Cecilia Montalvo Silva, J. Francisco Nistal Herrera, M^a Amor Hurlé González y Ana Victoria Villar Ramos del IFIMAV, Santander (Cantabria), Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria, Santander (Cantabria) y Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander (Cantabria).

Resumen

Antecedentes: En pacientes con estenosis valvular aórtica (EA) la respuesta adaptativa miocárdica a la sobrecarga de presión del ventrículo izquierdo (VI) incluye hipertrofia cardiomiocitaria y fibrosis y este proceso se ve favorecido por los andrógenos circulantes. La reducción de la expresión del microRNA-29 (miR-29) se ha implicado en los procesos fibróticos que acompañan al infarto de miocardio y a la sobrecarga de presión.

Objetivos: a) Analizar en cultivos celulares si los niveles de testosterona en el medio modulan la expresión de miR-29b; b) Determinar si la castración de ratones machos, sometidos a constricción del arco aórtico (CAT), previene la downregulación de miR-29b, interfiriendo por este mecanismo con el desarrollo de fibrosis miocárdica.

Métodos: Los sujetos de estudio fueron ratones machos, castrados o no, sometidos a CAT durante 1 o 4 semanas. Las líneas celulares analizadas fueron fibroblastos NIH3T3 y cardiomiocitos H9c2. La extracción y purificación de miR-29b del miocardio y de las líneas celulares se realizó con NucleoSpin kit y los valores de expresión génica se normalizaron utilizando como control U6 snRNA.

Resultados: La expresión miocárdica de miR-29b se redujo significativamente tras la CAT y el efecto fue prevenido por la castración (machos control: $35,5 \pm 11,6$; machos castrados: $68,2 \pm 9,4^{**}$; machos 1 semana CAT: $11,9 \pm 5,1^{**}$, machos 4 semanas CAT: $17,0 \pm 5,2^{**}$; machos castrados + CAT: $36,0 \pm 9,5$). La expresión génica de colágeno I miocárdico experimentó cambios opuestos a los de miR-29b (machos control: $25,0 \pm 4,1$; machos castrados: $15,1 \pm 3,2$; machos CAT: $255,9 \pm 179,3^{***}$; machos castrados + CAT: $60,1 \pm 41,9$). Los estudios in vitro muestran que la administración de dihidrotestosterona (DHT) al medio de cultivo reduce significativamente la expresión de miR-29b en fibroblastos 3T3 (control: $83,6 \pm 3,3$; 8nM DHT: $42,7 \pm 8,5^{**}$) y en cardiomiocitos H9c2 (control: $32,6 \pm 6,7$; 8nM DHT: $14,8 \pm 4,3^{**}$).

Conclusiones: Nuestros resultados indican que miR-29b regula el remodelado miocárdico por sobrecarga de presión secundaria a CAT en ratones. Los resultados obtenidos en ratones castrados y en cultivos celulares sugieren que los niveles de andrógenos circulantes favorecen el proceso fibrótico por un mecanismo que implica la represión de miR-29b.

Financiación: FIS PI 06-0240 y PS09/01097; FMV-UC 09/01; FMV-API 10/20.