



3. MIR-652-3P COMO BIOMARCADOR POTENCIAL DE LA CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR LA QUIMIOTERAPIA

María Cebro Márquez¹, Marta E. Vilar Sánchez², Marta Trillo Domínguez², Valentina Serrano Cruz², Natalia Lampón Fernández³, M. Amparo Martínez Monzonís⁴, Pilar Mazón Ramos⁵, Milagros Pedreira Pérez⁴, José Ramón González Juanatey⁶, Ricardo Lage Fernández⁷ e Isabel Moscoso Galán¹

¹Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela IDIS, Centro Singular de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas CIMUS, Universidad de Santiago de Compostela y CIBERCV, Santiago de Compostela (A Coruña), España, ²Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela IDIS y Centro Singular de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas CIMUS, Universidad de Santiago de Compostela., Santiago de Compostela (A Coruña), España, ³Análisis Clínicos. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (A Coruña), España, ⁴Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (A Coruña), España, ⁵Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela IDIS y CIBERCV, Santiago de Compostela (A Coruña), España, ⁶Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela IDIS, Centro Singular de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas CIMUS, y CIBERCV, Santiago de Compostela (A Coruña), España y ⁷Bioquímica, Facultad de Medicina USC. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela IDIS, Centro Singular de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas CIMUS, Universidad de Santiago de Compostela y CIBERCV, Santiago de Compostela (A Coruña), España.

Resumen

Introducción y objetivos: La cardiotoxicidad (CTox) es uno de los efectos adversos más importantes del tratamiento del cáncer, causante del aumento en la morbilidad y mortalidad. El diagnóstico actual de la CTox se basa en estudios de imagen y en anomalías de los biomarcadores cardíacos, que se producen cuando el daño cardíaco ya está establecido. Por lo tanto, es imperativo identificar nuevos biomarcadores que faciliten un diagnóstico precoz de la CTox. Los microARN (miRs) son pequeños ARN no codificantes cuya expresión depende del contexto fisiopatológico. En los últimos años, los cambios en el perfil de miRs han surgido como prometedores biomarcadores. La desregulación de miR-652-3p se ha relacionado con la insuficiencia cardíaca. Así, nuestro objetivo fue evaluar el papel de miR-652-3p como biomarcador precoz de CTox.

Métodos: Se establecieron modelos *in vitro* e *in vivo* de CTox. Las H9c2 se trataron 24h con doxorubicina (DOX) 0,5 μ M. Se trataron ratas macho Sprague-Dawley por vía interperitoneal con DOX 10 mg/kg durante 2 semanas. Se evaluó la FEVI y la fracción de acortamiento (FA). Se analizó la expresión de miR-652-3p en ambos modelos y en PBMCs de pacientes con cáncer de mama sometidas a quimioterapia con o sin variación del *strain* longitudinal global superior al 15% durante el tratamiento. Se evaluaron mediante RT-PCR marcadores de daño celular y los genes diana predichos *in silico*.

Resultados: El modelo murino mostró una disminución significativa de la FEVI (14,1%) y la FA (24,2%) en comparación con el valor basal. Los marcadores de daño COL1a1, COL1a2 y CD68 se mostraron elevados, sugiriendo la presencia de remodelación miocárdica, hipertrofia y la posible existencia de inflamación y fibrosis. La DOX aumentó la muerte celular (apoptosis y necrosis) y el estrés oxidativo en H9c2. La DOX aumentó 2 veces la expresión de miR-652-3p en H9c2 y 6 veces en el miocardio de rata. De acuerdo con su reciente papel como biopsias cardíacas subrogada, las PBMC de pacientes mostraron un aumento

significativo de la expresión de mir-652-3p (1,4 veces). Además, se muestra una regulación específica de los genes diana mir-652-3p predichos *in silico* en el modelo murino.

Conclusiones: El aumento de la expresión de mir-652-3p podría estar implicado en la disfunción miocárdica en pacientes sometidos a quimioterapia. Además, el aumento de la expresión en PBMCs abre la puerta al diagnóstico precoz de CTox con un simple análisis de sangre.