



7006-10. IDENTIFICACIÓN DEL FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN YIN-YANG-1 COMO MODULADOR DE LA EXPRESIÓN DE LA ISOFORMA SOLUBLE DEL ST2 DURANTE EL REMODELADO CARDIACO POSINFARTO DE MIOCARDIO

María del Carmen Asensio López¹, Miriam Gómez Molina², Ana Isabel Rodríguez Serrano², Daniel Saura Espín², Lidia Oltra Rodríguez³, Nuria García Carrillo³, María del Carmen Sánchez Pérez³, Álvaro Hernández Vicente¹, Domingo Andrés Pascual Figal² y Antonio Manuel Lax Pérez¹, del ¹Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca, Murcia, ²Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar (Murcia) y ³Universidad de Murcia, Murcia.

Resumen

Introducción y objetivos: Aunque sabemos que ante un daño o estrés miocárdico se produce la sobreexpresión de sST2, el cual parece secuestrar a IL-33 y así disminuye los beneficios cardioprotectores asociados a la señalización IL-33/ST2L; los mecanismos que regulan su expresión son aún desconocidos.

Métodos: Ratas SD, fueron sometidas a IM por ligación de la coronaria anterior descendente izquierda. Las ratas recibieron MET (250 mg/kg/día) o solución salina durante 4 semanas. Para caracterizar el mecanismo molecular implicado, se estableció un modelo experimental de hipertrofia; así como el uso de modelos *knockdown*, en cardiomiocitos primarios. Los niveles de ARNm y la expresión de proteínas de diferentes marcadores se midieron por RT-PCR y Western blot, respectivamente.

Resultados: Los niveles de expresión del factor de transcripción Yin-Yang 1 (Yy1) así como del sST2 aumentan de forma significativa tras 4 semanas de IM, en la zona del borde; mostrando ambos una correlación positiva ($r_s = 0,362$, $p = 0,02$). MET previno este incremento ($p 0,001$). Respecto al control, el análisis de la fracción citosólica y nuclear de la zona del borde, indicó un incremento en la acumulación de Yy1 en el núcleo ($p 0,001$). El tratamiento con MET, redujo de forma significativa los niveles de Yy1 en el interior de los núcleos ($p 0,001$). Estos resultados fueron confirmados por inmunohistoquímica. Para evaluar la implicación de Yy1 sobre la modulación de la expresión de sST2, usamos un modelo experimental de hipertrofia. De forma similar a los resultados obtenidos en la zona del borde del infarto, nuestro modelo incremento no solo el nivel de expresión de Yy1 sino también la expresión y la secreción de sST2 ($p 0,001$, en ambos casos); y MET previno esta respuesta ($p 0,001$). El silenciamiento de Yy1 bloqueó de forma específica la expresión y excreción de la isoforma sST2 ($p 0,001$) lo que se tradujo en una mejora de los parámetros de hipertrofia cardíaca.

Conclusiones: Yy1 es un factor de transcripción, que bajo condiciones de estrés puede regular positivamente la expresión de la isoforma sST2 en el miocardio infartado. Además, hemos proporcionado la primera evidencia que vincula el efecto cardioprotector de MET con la potenciación de la señalización de IL-33/ST2L al atenuar la producción de sST2 en la zona del borde del ventrículo izquierdo después del infarto de miocardio.