



## 4021-8. POSIBLE IMPLICACIÓN DE LA DISMINUCIÓN DEL MICRORNA-122 EN LA FIBROSIS MIOCÁRDICA EN PACIENTES CON ESTENOSIS AÓRTICA A TRAVÉS DE UN AUMENTO EN LA EXPRESIÓN DEL TGF- $\beta$ 1

Francisco Javier Beaumont Ezcurra, Begoña López Salazar, Nerea Hermida Blanco, Félix Valencia, Juan José Gómez Doblas, Eduardo de Teresa Galván, Javier Díez Martínez y Arantxa González Miqueo del Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Pamplona (Navarra) y Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Málaga.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** El factor de crecimiento transformante beta tipo I (TGF- $\beta$ 1) puede jugar un papel muy importante en el desarrollo de fibrosis miocárdica en la estenosis aórtica. Diversos estudios han demostrado que algunos microRNAs están implicados en el desarrollo de fibrosis miocárdica en diferentes cardiopatías. El objetivo de este estudio es analizar el papel de los microRNAs en el desarrollo de fibrosis miocárdica en pacientes con estenosis aórtica, a través de la regulación de TGF- $\beta$ 1.

**Métodos y resultados:** Se obtuvieron biopsias endomiocárdicas de 28 pacientes con estenosis aórtica y necropsias de 10 sujetos control. Los pacientes con estenosis aórtica presentaban un aumento en la fracción de volumen de colágeno (FVC) miocárdico y en la expresión de TGF- $\beta$ 1 respecto a los controles. Los pacientes se dividieron en 2 grupos según un análisis de cluster realizado con los valores de FVC: Grupo 1 (FVC = 15%) y grupo 2 (FVC > 15%). La expresión de TGF- $\beta$ 1 estaba aumentada en los pacientes el grupo 2 respecto a los del grupo 1, y se asociaba con la FVC. El perfil de expresión de microRNAs se analizó en 10 pacientes (4 del grupo 1 y 6 del grupo 2) empleando arrays de expresión génica, mostrando que 99 microRNAs estaban disminuidos y 19 aumentados en el grupo 2 respecto al grupo 1 de pacientes. Aquellos microRNAs disminuidos en el grupo 2 de pacientes que potencialmente pudiesen tener como diana al TGF- $\beta$ 1 fueron validados en los 28 pacientes por RT-PCR en tiempo real. La RT-PCR en tiempo real corroboró que el miR-122 y miR-18b están disminuidos en el grupo 2 respecto al grupo 1 de pacientes y a los sujetos controles. Los ensayos de luciferasa demostraron que únicamente el miR-122 se unía específicamente e inhibía al TGF- $\beta$ 1. Además, la expresión miocárdica de miR-122 se asociaba inversamente con la FVC, la expresión de TGF- $\beta$ 1, y la expresión de la enzima regulada por TGF- $\beta$ 1 potenciador de la proteinasa carboxi-terminal del procolágeno tipo I (PCPE), en todos los pacientes con estenosis aórtica.

**Conclusiones:** Nuestros resultados sugieren que la disminución miocárdica de miR-122 está asociada con la gravedad de la fibrosis miocárdica en pacientes con estenosis aórtica, probablemente a través de un aumento en la expresión de TGF- $\beta$ 1.