



5009-6. LA REGULACIÓN EPIGENÉTICA MEDIADA POR MIR-505-3P INDUCE UN AUMENTO DE RECEPTORES PROINFLAMATORIOS EN MACRÓFAGOS DE PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Teresa Padró¹, Rafael Escate¹, José María Cepeda², Pedro Mata³ y Lina Badimón¹ del ¹Institut Català de Ciències Cardiovasculars (ICCC)-IIBSantPau-CIBERcv, Barcelona, ²Hospital Vega Baja-Departamento de Medicina Interna, Orihuela (Alicante), y ³Fundación de Hipercolesterolemia Familiar, Madrid.

Resumen

Introducción y objetivos: La hipercolesterolemia familiar (HF) se asocia al desarrollo prematuro de arteriosclerosis y riesgo a sufrir síndromes coronarios agudos, debido a una prolongada exposición a niveles elevados de LDL frecuentemente no controlados por los tratamientos hipolipemiantes estándar. Las células inflamatorias son componentes clave en el proceso arteriosclerótico. Este estudio ha investigado si las células de inmunidad innata (macrófagos) de pacientes HF presentan un fenotipo inflamatorio diferenciado, asociado al miR-505-3p (micro-ARN relacionado con inflamación crónica) y sus genes-diana.

Métodos: Los macrófagos (MAC) se han obtenido *in vitro* (cultivos celulares) a partir de monocitos sanguíneos de pacientes HF (HF-MAC; N = 62) y sujetos no-HF (co-MAC, N = 20) de la cohorte SAFEHEART. Mediante PCR a tiempo real (PCR-RT) se ha analizado la expresión del miR-505-3p y genes diana, seleccionados a partir de un *array* de expresión génica en MAC de donantes sanos transfectados con el agomiR-505-3p y análisis bioinformáticos *in silico*.

Resultados: MAC transfectados con el agomir-505-3p presentaron un perfil diferencial ($p < 0,05$) en 15 genes inflamatorios (13 disminuciones, 2 aumentos), la mayor respuesta se observó en los receptores de quimiocinas CCR3, CCR4 y CXCR1 que disminuyeron entre 1,6-2,0 veces. El análisis *in silico* identificó CCR3, CCR4 y CXCR1 como potenciales genes-diana de miR-505-3p, en un proceso mediado por RUNX1. El miR-505-3p disminuyó significativamente en HF-MAC comparado con co-MAC (1,4 veces; $p = 0,005$), mientras que el grupo HF-MAC mostró mayor expresión génica en RUNX1 y CCR3, CCR4 y CXR1 ($p < 0,05$ frente a co-MAC). En HF-MAC, los niveles de CCR3, CCR4 y CXR1 correlacionaron con la expresión celular de CD14 (marcador pro-inflamatorio), pero no con niveles sistémicos de proteína-C reactiva. La expresión de CCR3, CCR4 y CXR1 en HF-MAC no se asoció a niveles plasmáticos LDL, sin embargo, dependió de forma directa de la edad del paciente. La edad no mostró ningún efecto en el grupo control.

Conclusiones: HF-MAC presentan un aumento de receptores de quimiocinas CCR3, CCR4 y CXR1, regulado por el miR-505-3p, haciendo estas células más susceptibles a ligandos inflamatorios como eotoxinas o IL8. Estos resultados sugieren una condición proinflamatoria crónica en células de inmunidad innata que no se revierte por tratamiento hipolipemiente estándar en pacientes HF.