



5027-7. DESREGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE LAS CITOCINAS DE LA SUPERFAMILIA TGF-BETA Y REMODELADO PATOLÓGICO PROFIBRÓTICO AURICULAR EN PACIENTES CON ESTENOSIS AÓRTICA QUE DESARROLLAN FIBRILACIÓN AURICULAR

Víctor Expósito García¹, Raquel García López², María A. Hurlé González² y J. Francisco Nistal Herrera³ de la ¹Unidad de Arritmias, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander (Cantabria), ²División de Farmacología, Universidad de Cantabria, Santander (Cantabria) y ³Servicio de Cirugía Cardiovascular, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander (Cantabria).

Resumen

Introducción y objetivos: La fibrosis auricular se ha descrito de forma consistente en estudios histológicos de pacientes con fibrilación auricular (FA) y en modelos animales, y se considera un sustrato importante en la génesis y mantenimiento de la FA. La acción autoparacrina de TGF-betas, superfamilia de citocinas compuesta de factores profibróticos y antifibróticos, se ha sugerido elemento central de este proceso. Nuestro objetivo es demostrar que la FA en situaciones de sobrecarga de presión se asocia a un desequilibrio en las cascadas de señalización dependientes de TGF-beta/BMP-7.

Métodos: 23 pacientes sometidos a cirugía de reemplazo valvular aórtico por estenosis aórtica grave (EA) con FA se emparejaron con homólogos en ritmo sinusal (RS) en cuanto a edad, sexo y función sistólica ventricular (n = 23). Se midieron los niveles de expresión en tejido de componentes de matriz extracelular (COL I-III, FN-1, LOX, TGF-beta, BMP-7, inhibinas) y microARN relacionados con el desarrollo de fibrosis en biopsias de orejuela derecha y pared lateral de ventrículo izquierdo. Seleccionamos una segunda cohorte de pacientes (n = 24, 12 con FA y 12 en RS) sometidos a cirugía cardíaca por patologías no generadoras de sobrecarga de presión para validar la especificidad de nuestros hallazgos.

Resultados: La expresión de TGF-beta1, COL I-III, FN-1 y LOX se encuentra elevada en la aurícula derecha de pacientes con FA y EA. Por el contrario, las expresiones de BMP-7 e inhibina-alfa, así como miR1, miR133a/b y miR29 se encontraban disminuidas. Estos cambios no se observan en pacientes con FA sin sobrecarga de presión. Hemos desarrollado un modelo predictivo en este contexto clínico, en el que TGF-beta1 y COL I resultan predictores positivos de la presencia de FA, mientras BMP-7 e inhibina-alfa resultan negativos. A nivel ventricular no se observaron diferencias significativas entre los pacientes FA frente a los pacientes en RS, con la excepción de la inhibina-alfa, cuyos niveles de expresión eran más bajos en los pacientes en FA.

Conclusiones: El desbalance entre factores profibróticos y antifibróticos de la cascada de señalización dependiente de TGF-beta/BMP-7 facilita el remodelado estructural y el desarrollo de FA en pacientes con EA. Esta actividad transcripcional profibrótica debida a la regulación al alza de la expresión de TGF-beta se asocia además a una menor expresión de microARN antifibróticos.