



4013-3. IMPLICACIÓN DEL EJE DE SEÑALIZACIÓN MIRNA199A/SIRT1/P300/Yy1/SST2 EN LA REGULACIÓN DEL REMODELADO ADVERSO TRAS EL INFARTO DE MIOCARDIO

Antonio Manuel Lax Pérez¹, Yassine Sassi², Fernando Soler Pardo¹, María Josefa Fernández del Palacio¹, Álvaro Hernández Vicente¹, David José Vázquez Andrés³, Eva Cabrera Romero³, David Fernández Vázquez³, Noelia Fernández Villa³, Manuel Veas Porlan³, Miguel Martínez Herrera³, Azucena Sáez Martín³, Antonio Escolar Conesa³, Domingo Andrés Pascual Figal³ y María del Carmen Asensio López⁴

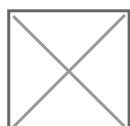
¹Universidad de Murcia. ²Mount Sinai Medical Center, Nueva York. ³Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. ⁴Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Resumen

Introducción y objetivos: Aunque varios estudios han relacionado la sobreexpresión de miR-199a-5p (miR199) con la disfunción cardíaca general tras infarto de miocardio (IM), los mecanismos subyacentes no se conocen. Recientemente, hemos sido pioneros en la identificación de Yin-yang 1 (Yy1) como un factor de transcripción capaz de regular la expresión de la isoforma sST2 bajo tensión biomecánica. Este estudio tiene como objetivo evaluar la implicación fisiopatológica de miR199a en la actividad cardíaca de Yy1 en relación con la expresión y liberación de sST2.

Métodos: Ratones C57BL/6 fueron sometidos a IM por ligadura permanente de la arteria descendente anterior izquierda. La administración de antimiR-control y antimiR199 fue intravenosa a 20 mg/kg; 24 horas después del IM. Las dimensiones y la función cardíaca se analizaron mediante ecocardiografía antes de la cirugía y tras el sacrificio (4 semanas tras el IM). Los análisis se llevaron a cabo en la zona remota del ventrículo izquierdo. La cuantificación del miR-199 así como los niveles de ARNm se evaluaron por PCR cuantitativa. La expresión de proteínas mediante RT-PCR y western blot. Se utilizó análisis *in silico* para predecir los objetivos plausibles de miR199 y ensayos de co-inmunoprecipitación para confirmar la interacción entre proteínas. Los niveles de sST2 se cuantificaron mediante ELISA.

Resultados: El IM se asoció con un aumento del nivel de miR-199, que promueve la hipertrofia de los miocitos cardíacos y la disfunción cardíaca general. En un modelo de ratón infartado, el silenciamiento sistémico de miR199, protegió significativamente de la hipertrofia y la fibrosis y mejoró la función cardíaca. Por análisis *in silico*, y posterior confirmación por ensayo de luciferasa, miR199 interacciona con Sirt1 e inhibe significativamente su expresión. El aumento de Sirt1 inducido por antimiR199 favoreció la interacción entre Sirt1 y la proteína pro-hipertrofica y co-activadora p300, lo que provocó su desacetilación e inhibición. Esta inhibición impidió la activación de Yy1, que bloqueó la expresión y la liberación de sST2.



Mecanismo molecular de activación de Yy1 por miR199a.

Conclusiones: La super-regulación de Sirt1 inducida por la terapia con antimiR199 inactiva a p300, lo que provoca la inhibición de la actividad de Yy1 y, finalmente, una disminución de la expresión de sST2 después del IM. La manipulación de esta vía podría ofrecer nuevas opciones terapéuticas contra el remodelado adverso del miocardio.