



## 4018-2. EL SILENCIAMIENTO DE MIR106B-5P PREVIENE LA CARDIOTOXICIDAD MEDIADA POR DOXORRUBICINA A TRAVÉS DE LA MODULACIÓN DEL EJE DE SEÑALIZACIÓN PP55-ALFA/YY1/SST2

María del Carmen Asensio López<sup>1</sup>, Álvaro Hernández Vicente<sup>1</sup>, María Josefa Fernández del Palacio<sup>2</sup>, César Caro Martínez<sup>3</sup>, Damián López García<sup>1</sup>, Silvia Pascual Oliver<sup>1</sup>, Fernando Soler Pardo<sup>1</sup>, Yassine Sassi<sup>4</sup>, Domingo Andrés Pascual Figal<sup>3</sup> y Antonio Manuel Lax Pérez<sup>1</sup>

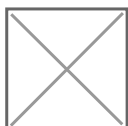
<sup>1</sup>Universidad de Murcia. <sup>2</sup>Hospital Clínico Veterinario, Murcia. <sup>3</sup>Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. <sup>4</sup>Cardiovascular Research Institute, Mount Sinai Hospital, Nueva York (Estados Unidos).

### Resumen

**Introducción y objetivos:** La caracterización de la cardiotoxicidad (CTx) por doxorubicina (Dx) es esencial para diseñar terapias capaces de proteger al paciente. Recientemente, identificamos a Yin yang1 (Yy1) como un factor relacionado con la transcripción de sST2 tras infarto de miocardio. Aquí, hemos caracterizado el nexo entre miR106b-5p (mi106) con Yy1 en relación con la expresión cardiaca de sST2 por Dx.

**Métodos:** Ratones C57BL6 sometidos a 5 ciclos con Dx (5 mg/kg; i.v.) fueron sacrificados a las 8 semanas del 1er ciclo. Un grupo control fue generado usando salino. La administración de antimiR106 y de un bloqueador del sitio diana para mi106 (SB) (20 mg/kg, i.v.) fue simultánea con Dx. Las dimensiones y la función cardiaca se analizaron mediante ecocardiografía antes del 1er ciclo y previo al sacrificio. Los análisis bioquímicos se realizaron usando el ventrículo izquierdo (VI). Cardiomiocitos (hiPsCMs) en presencia de Dx (5  $\mu$ M, 15h) y protocolos de transfección (secuencias, 50nM) se usaron como modelo traslacional. La cuantificación de mi106, así como niveles de ARNm se evaluaron por RT-qPCR y la expresión de proteínas por *western blot*. Se utilizó análisis *in silico* para predecir los objetivos de mi106 y ensayos de co-inmunoprecipitación para confirmar la interacción entre proteínas. Los niveles de sST2 y cTnT se cuantificaron mediante ELISA.

**Resultados:** Un incremento significativo de mi106 y sST2 fue evaluado en el VI y plasma de animales tratados con Dx, lo que se asoció con un incremento de fibrosis, pérdida de viabilidad y disfunción cardiaca. El silenciamiento de mi106 disminuyó la expresión de sST2, previno fibrosis y mejoró la función cardiaca. Por análisis *in silico*, luciferasa y posterior confirmación usando un SB específico, miR106 redujo la expresión de PP55 $\beta$  lo que bloqueó la desfosforilación de HDAC4. La terapia con antimiR106 favoreció la desfosforilación de HDAC4 que al interaccionar con Yy1 en la fracción nuclear, impidió la transcripción de sST2. Resultados similares se obtuvieron en hiPsCMs. La sobreexpresión de mi106 con mimic, la de PP55 $\beta$  por AAV6 o el uso de sST2-Fc, confirmó la implicación del eje PP55 $\beta$ /Yy1/sST2 en la CTx.



*Esquema representativo del eje molecular PP55a/Yy1/sST2 y su relación con la cardiotoxicidad por antraciclinas.*

**Conclusiones:** La sobreexpresión de PP55 $\beta$  por antimiR106 favorece la fosforilación de HDAC4, lo que bloquea la actividad de Yy1 y la transcripción de sST2 lo que mejora en la función cardíaca. La manipulación de esta vía ofrece nuevas opciones terapéuticas contra la CTx.