



4024-7. UNA TERAPIA BASADA EN EL USO ANTRACICLINAS INDUCE LA SOBRE-EXPRESIÓN Y SECRECIÓN DE MIR-106B-5P POR EL MIOCARDIO DAÑADO

Antonio Manuel Lax Pérez¹, Fernando Soler Pardo¹, Damián López García¹, Álvaro Hernández Vicente¹, César Caro Martínez², Silvia Pascual Oliver¹, María Josefa Fernández del Palacio³, Yassine Sassi⁴, Domingo Andrés Pascual Figal² y María del Carmen Asensio López¹

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

Resumen

Introducción y objetivos: La sobreexpresión de miR-106b-5p (mi106) está relacionada con la fisiopatología isquémica por daño oxidativo. Desconocemos su papel en la cardiotoxicidad (CTx) que se desarrolla en pacientes oncológicos tratados con antraciclinas, donde sabemos que el daño oxidativo adquiere un decisivo papel.

Métodos: A ratones C57BL6 se les administró doxorrubicina (Dx) (5 mg/kg; i.v.) y fueron sacrificados 8 semanas después. El ciclo de tratamiento se repitió cada 7 días, por 5 ciclos. Un grupo control fue generado usando salino. Las dimensiones y la función cardíaca se analizaron mediante ecocardiografía antes del 1er ciclo y previo al sacrificio. La fibrosis intersticial/perivascular, inflamación y muerte celular se estudiaron por inmunohistoquímica. Los análisis se llevaron a cabo en la zona del ventrículo izquierdo (VI). Cardiomiocitos derivados de células pluripotenciales humanas obtenidas de donantes sanos (iPsCMs) se trataron con Dx (5 μ M, 15h) antes de proceder a su procesamiento y análisis. Los niveles de mi106 (RT-qPCR) así como los de ARNm y proteína para otros marcadores de remodelado fueron analizados por RT-qPCR y western blot. Los niveles séricos y en los sobrenadantes celulares de c-TnT, LDH y mi106 por ELISA y RT-qPCR, respectivamente. Los marcadores de daño oxidativo GSSG/GSH por HPLC y MDA por fluorimetría.

Resultados: El tratamiento de los animales con Dx indujo un aumento significativo tanto de la fibrosis intersticial como perivascular, y de la inflamación en el VI. Además, el daño oxidativo en términos de incremento de los niveles de MDA, GSSG y GSH causado por Dx fue paralelo a una activación del programa de muerte celular apoptótico caracterizada por la activación de las actividades de las caspasas 3 y 7 así como la positividad del VI para el marcaje con TUNEL. Estos efectos deletéreos se desarrollaron de forma paralela y mostraron una correlación positiva con un incremento en el nivel de mi106 tanto en el VI como en el suero de los animales tratados con Dx. Resultados similares fueron obtenidos usando iPsCMs como un modelo traslacional.

Conclusiones: El análisis de nuestros datos muestra de forma pionera que el tratamiento con Dx aumenta la expresión y secreción de mi106 por el miocardio dañado. El desarrollo de estrategias terapéuticas basadas en el silenciamiento de mi106 podrían ser de utilidad para prevenir la cardiotoxicidad asociada al tratamiento con Dx.