



5016-2. EL PAPEL PROTECTOR SOBRE EL ESTRÉS DEL RETÍCULO ENDOPLÁSMICO EN EL CARDIOMIOCITO A TRAVÉS DE LA INHIBICIÓN DEL MIR-16-5P

Elena Alonso Villa¹, Fernando Bonet Martínez¹, Aníbal Bermúdez², Tomás Daroca², Maribel Quezada-Feijoo³, Mónica Ramos³, Alipio Mangas Rojas² y Rocío Toro Cebada¹

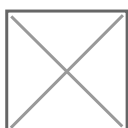
¹Universidad de Cádiz, ²Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz y ³Hospital Central de la Cruz Roja, Madrid.

Resumen

Introducción y objetivos: El estrés del retículo endoplásmico (ERE) influye en la patogénesis de la cardiomiopatía dilatada (CMD). Este ERE desencadena la activación de la respuesta a proteínas desplegadas (UPR) para restablecer la proteostasis celular, evitando la apoptosis. Sin embargo, cuando el ERE es severo o crónico conduce a la muerte celular. Los microRNA están vinculados en la fisiopatología de varias enfermedades cardiovasculares. Nuestro grupo ha publicado con anterioridad que miR-16-5p está enriquecido en el plasma de pacientes con CMD isquémica (CMI) y que este miR-16-5p induce ERE y daño celular asociado en cardiomiocitos humanos. Nuestro objetivo es investigar si la inhibición de miR-16-5p puede ejercer un papel cardioprotector contra el daño celular asociado al ERE.

Métodos: Cardiomiocitos humanos (AC16) se trataron con tunicamicina (TN), un inductor del ERE, en presencia del inhibidor de miR-16-5p. Posteriormente determinamos la presencia de marcadores de ERE, apoptosis, inflamación y daño cardiaco mediante qPCR y/o cartometría de flujo. Por último, analizamos la regulación de la transcripción de miR-16-5p sobre su gen diana ATF6 mediante ensayo de luciferasa.

Resultados: La inhibición de miR-16-5p revertió el daño celular asociado al ERE inducido por la TN en células AC16. La inhibición de miR-16-5p revertió la regulación negativa de ATF6 inducida por la TN (fig. 1A). Además, la inhibición de miR-16-5p rescató los niveles de expresión de los genes antioxidantes CAT y SOD1 (fig. 1B), del gen antiapoptótico BCL-2 (fig. 1C), y del gen regulador de la autofagia ATG14 (fig. 1D). Además, la inhibición de miR-16-5p recupera los niveles de expresión de IL-6 y TNNT2, marcadores de inflamación y de daño del cardiomiocito, respectivamente (fig. 1E). Por último, ensayos de luciferasa demuestran que miR-16-5p se une al sitio diana predicho del extremo 3'UTR de ATF6 (fig. 1F).



La inhibición de miR-16-5p revierte el daño causado por el ERE inducido por TN en cardiomioblastos.

Conclusiones: Nuestros resultados confirman que miR-16-5p juega un papel crítico en la regulación del ERE modulando la expresión de ATF6 en cardiomiocitos humanos, y que su inhibición protege a los cardiomiocitos humanos del daño celular asociado al ERE induciendo la vía citoprotectora mediada por ATF6. Por tanto, la supresión de miR-16-5p puede ser una estrategia terapéutica contra el desarrollo y

progresión de la CMI.