



6113-9. INTERACCIÓN MIRNA-MRNA: ENTENDER EL ENIGMA DE LA CARDIOMIOPATÍA DILATADA ASOCIADA AL GEN LMNA

Mónica Ramos¹, Maribel Quezada Feijoo¹, Ignacio Pérez de Castro Insua², José Córdoba Caballero³, Juan Antonio García Ranea³, Óscar Campuzano Larrea⁴, Georgia Sarquella Brugada⁵ y Rocío Toro Cebada⁶

¹Unidad de Cardiología. Hospital Central de la Cruz Roja, Madrid, España, ²Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España, ³Universidad de Málaga, Málaga, España, ⁴Instituto de investigación Biomédica de Girona (IdIBGi). Hospital Universitario Dr. Josep Trueta, Girona, España, ⁵Unidad de arritmias. Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España y ⁶Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz, Cádiz, España.

Resumen

Introducción y objetivos: Las mutaciones del gen Lamin A/C (LMNA) son una causa frecuente de miocardiopatía dilatada familiar (MCDf). Esta entidad es elevadamente arritmogénica y produce MCD que conduce al trasplante. Los mecanismos precisos que desencadenan la progresión de la enfermedad son desconocidos. Nuestro objetivo es establecer la interacción mRNA-miRNAs para determinar los mecanismos moleculares subyacentes.

Métodos: Usamos modelo murino con variante patógena en R249W del gen LMNA (LMNA R249W). Se tomaron tejido miocárdico de ratones *wild-type* (n = 6) con función cardíaca normal y ratones LMNA R249W con MCD. Se analizó el transcriptoma de ARNm/miRNA. El análisis de enriquecimiento funcional de los genes diferencialmente expresados (GDE) se realizó utilizando un análisis de sobrerrepresentación (ORA) para Gene Ontology, KEGG y Reactome. Analizamos las interacciones de miARN-RNm para encontrar pares de regulación de miRNA-ARNm objetivo (mTP). Las funciones de los genes diana de miRNA, previamente validadas en otros estudios, también se analizaron mediante ORA. Todos los análisis de datos de expresión se realizaron utilizando la suite ExpHunter.

Resultados: Se identificaron 2.148 genes (1.485 regulados al alza y 663 a la baja) y 53 miRNAs (21 regulados al alza y 32 a la baja) diferencialmente expresados en ratones LMNA R249W frente a controles. Los miRNAs sobreexpresados miR-183, miR-3473a, miR-324 and miR-690 y los infraexpresados fueron miR-133a, miR-155, miR-139, miR-149, miR-196b, miR-1224, miR-3095 and miR-3473b. El análisis de enriquecimiento funcional identificó la regulación de la matriz extracelular, el metabolismo de los ácidos grasos y una alteración de la contracción muscular, afectación mitocondrial entre las vías más enriquecidas. Encontramos 1.800 mTP validados, y las funciones más significativas de las dianas están relacionadas con la organización de la matriz extracelular, la actinina y el citoesqueleto, y la regulación de la respuesta inflamatoria.

Conclusiones: Estas redes de interacción miRNA-ARNm y vías de señalización para LMNA-MCD proporcionan luz sobre el mecanismo molecular subyacente a esta patología.