

Papel de los microRNAs en tejido cardiaco en el síndrome de Hutchinson-Gilford progeria

Rosa M Nevado¹, Magda R Hamczyk¹, Vicente Andrés¹

1) Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), Madrid, Spain

Objetivo: el síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford (HGPS) es una enfermedad ultrarara causada por una mutación en el gen *LMNA*. Los pacientes presentan envejecimiento prematuro y muerte prematura, normalmente en la adolescencia como consecuencia de complicaciones cardiovasculares derivadas de aterosclerosis acelerada. Es ampliamente aceptado que los microRNAs juegan un papel clave en numerosas patologías incluyendo las enfermedades cardiovasculares. El objetivo de este trabajo es identificar cambios en la expresión de microRNAs que pueden contribuir a la etiopatogénesis de las alteraciones cardíacas en HGPS, un paso previo al diseño de terapias basadas en el uso de microRNAs miméticos y antagomiRs para prevenir o mejorar el tratamiento de la enfermedad.

Materiales y métodos: empleamos un modelo de ratón progérico y pro-aterogénico, *ApoE*^{-/-}*Lmna*^{G609G/G609G}, que mimetiza los principales síntomas de HGPS. Como control se utilizaron hermanos de camada, *ApoE*^{-/-}*Lmna*^{+/+}, con el gen *Lmna* intacto. Se llevó a cabo una secuenciación masiva de microRNAs y mRNAs en corazón de ratones de 8 y 16 semanas, antes y después de la aparición de síntomas.

Resultados: detectamos un total de 8 y 135 microRNAs, así como 1947 y 9231 mRNAs diferencialmente expresados en ambas edades, respectivamente. El análisis bioinformático integrativo de ambas 'ómicas' desveló que aquellos microRNAs cuya expresión disminuye están implicados en procesos biológicos relacionados con transcripción, traducción y *splicing*, mientras que aquellos microRNAs cuya expresión aumenta están implicados en reorganización del citoesqueleto, remodelado de la matriz extracelular y adhesión celular.

Conclusiones: el corazón de los ratones con HGPS presenta grandes cambios en la expresión de los microRNAs y sus genes diana, cambios que pueden contribuir a las alteraciones cardiovasculares en pacientes. Teniendo en cuenta que HGPS y el envejecimiento fisiológico comparten aspectos moleculares, clínicos y patológicos, nuestros estudios pueden acercarnos hacia un mayor entendimiento molecular de la enfermedad cardiovascular en envejecimiento fisiológico.