

**AYUDAS A PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DE LA SECCIÓN DE
ARRITMIAS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA
CONVOCATORIA A CORUÑA 2012**

TÍTULO DEL PROYECTO:

**PAPEL DE LOS MICRO-RNAS CIRCULANTES EN LA PREDICCIÓN DE
FIBRILACIÓN AURICULAR ASOCIADA A LA INSUFICIENCIA CARDIACA
CRÓNICA**

Correspondencia:

Begoña Benito Villabriga
Unidad de Arritmias y Electrofisiología Cardíaca
Hospital del Mar – Parc de Salut Mar
Pº Marítim 25-29, 08003 – Barcelona
Tel. 93 248 30 00, Ext 3062
Fax. 93 248 33 98
e-mail: b.benito.v@gmail.com

PAPEL DE LOS MICRO-RNAS CIRCULANTES EN LA PREDICCIÓN DE FIBRILACIÓN AURICULAR ASOCIADA A LA INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA

Begoña Benito Villabriga^{1,2}, Josep Comín Colet^{2,3}, Cristina Enjuanes Grau^{2,3}, Ainhoa Torrens^{2,3}, Ermengol Vallès Gras¹, Víctor Bazán Gelizo¹, Miguel Jauregui Abularach¹, Julio Martí Almor^{1,2}, Sonia Ruiz Bustillo³, Jordi Bruguera Cortada².

¹ Sección de Arritmias y Electrofisiología Cardíaca, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Barcelona. ² Instituto Municipal de Investigaciones Médicas (IMIM), Parc de Salut Mar, Barcelona. ³ Unidad de Insuficiencia Cardíaca, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Barcelona.

Introducción y objetivos:

En la fisiopatología de la fibrilación auricular (FA) intervienen factores genéticos, sistémicos neurohumorales, y locales a nivel auricular. Estudios experimentales sugieren que ciertos microRNAs, mediante la regulación de la expresión de genes implicados en el remodelado estructural y eléctrico auricular, podrían ser determinantes en la génesis de la FA. Sin embargo, su papel en la FA clínica no ha sido estudiado hasta la fecha.

El objetivo de este proyecto es determinar el papel de los microRNAs circulantes en la aparición de FA asociada a la insuficiencia cardíaca (IC) crónica, y analizar su posible valor predictivo en el desarrollo de la misma.

Métodos:

Se utilizará una población de 670 pacientes con IC incluidos prospectivamente en nuestro centro desde el año 2004, cuyas muestras de sangre fueron recogidas en fase de IC estabilizada. Mediante RT-PCR cuantitativa, se determinarán los niveles séricos de los microRNAs potencialmente implicados (miR-1, miR-26, miR-328, miR-133, miR-590, miR-208, miR-21, miR-29 y miR-30) en todos los pacientes. En un primer subestudio de casos-contróles, se compararán los niveles de microRNAs entre las categorías *FA sí/FA no* de acuerdo a la existencia o no de FA existente o previa en el momento de inclusión. El segundo subestudio analizará prospectivamente el desarrollo de FA en la cohorte de pacientes "*FA no*". Mediante regresión de Cox, y tras ajuste respecto a las variables clínicas pertinentes, evaluaremos el papel predictor de los microRNAs en el desarrollo de FA asociada IC.

Resultados esperados y conclusiones:

Este estudio nos permitirá profundizar en nuestro conocimiento sobre la fisiopatología de la FA, y nos proporcionará información valiosa sobre el papel de los microRNAs como marcadores biológicos y potenciales predictores de desarrollo de FA asociada a IC. Ello podría permitir identificar a los pacientes con IC y riesgo de FA y adecuar en consecuencia su manejo clínico.

Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente en nuestro medio, causante de una importante morbimortalidad.¹ El origen de la FA responde a una fisiopatología compleja en la que, entre otros, intervienen factores genéticos, sistémicos neurohumorales, y locales. Los factores locales incluyen, además de la presencia de latidos desencadenantes de FA, el desarrollo de un sustrato favorable, que puede ser tanto eléctrico como estructural.² La disregulación de la expresión génica o la disfunción de los canales iónicos, transportadores, y proteínas implicadas en el manejo del calcio intracelular, entre otros, son condiciones que pueden predisponer al desarrollo de FA mediante la creación de un sustrato favorable.²

Los microRNAs son pequeñas unidades de RNA mensajero que regulan a nivel post-transcripcional la expresión de multitud de genes implicados en procesos biológicos. Al ser reguladores post-transcripcionales, sus niveles están más directamente relacionados con la función final proteínica que los de los factores de transcripción clásicos.³ Por otro lado, al regular simultáneamente múltiples vías metabólicas relacionadas, son punto confluyente y por lo tanto crucial en la fisiopatología de múltiples procesos biológicos.³ Estudios experimentales han demostrado el efecto de ciertos microRNAs sobre la expresión de canales iónicos transmembrana y proteínas implicadas en manejo del calcio intracelular, apoptosis y fibrosis a nivel cardíaco. Así, miR-1 se ha relacionado con aumento del automatismo, enlentecimiento de la conducción y apoptosis, miR-26 con disminución del periodo refractario auricular, miR-328 con alteración del manejo del calcio intracelular, miR-133, miR-590, y miR-21, con un efecto antifibrótico, y miR-29, miR-30, y miR-208 con un efecto proapoptoico y profibrótico.³ Estos hallazgos convierten a los microRNAs en candidatos muy atractivos para explicar la génesis de FA. Algunos modelos animales han confirmado esta hipótesis, relacionando la expresión de microRNAs en miocardiocitos auriculares con la aparición de FA.³

Datos recientes confirman la posibilidad de determinar los niveles de microRNAs en sangre circulante, y su buena correlación con los niveles tisulares.⁴ Aunque trabajos iniciales han estudiado ya el papel de la determinación sérica de microRNAs en enfermedades como el infarto de miocardio o la diabetes,⁴ su aplicabilidad en la FA clínica no ha sido explorada hasta la fecha.

Hipótesis y objetivos

Ciertos microRNAs juegan un papel esencial en el desarrollo de FA. Los niveles séricos de microRNAs podrían ser marcadores biológicos relacionados con la aparición de la arritmia. Los objetivos del proyecto son:

1. Comparar los niveles séricos de microRNAs potencialmente implicados en la génesis de FA en una población con insuficiencia cardíaca (IC) crónica con y sin FA (estudio de casos-contrroles).

2. Analizar su significado clínico en términos de predicción de desarrollo de FA asociada a IC (estudio prospectivo de cohorte).

Métodos

El estudio se realizará sobre una población de 670 pacientes con IC incluidos prospectivamente en nuestro centro desde el año 2004, cuyas muestras de sangre fueron tomadas tras el diagnóstico inicial de IC, una vez ésta estaba en fase estabilizada. Se recogerán variables clínicas basales (demográficas, antecedentes de hipertensión, enfermedad coronaria, diabetes, insuficiencia renal, anemia), variables relacionadas con la función ventricular (IC sistólica o diastólica, fracción de eyección, diámetros de cavidades, tamaño auricular, capacidad funcional) y variables pronósticas conocidas (las mencionadas más anchura del QRS, hiponatremia, niveles de BNP/pro-BNP, tratamiento médico). Mediante PCR cuantitativa en tiempo real, se determinarán los niveles séricos de los microRNAs potencialmente implicados (miR-1, miR-26, miR-328, miR-133, miR-590, miR-208, miR-21, miR-29 y miR-30) en todos los pacientes.

El proyecto se compondrá de dos subestudios: 1) un primer subestudio de casos-controles, en el que los pacientes se categorizarán en dos grupos (*FA sí/FA no*) de acuerdo a la existencia o no de documentación previa de FA en el momento de la toma de sangre; 2) para el segundo subestudio se utilizará la cohorte de los pacientes categorizados como "*FA no*", la cual se analizará prospectivamente con el fin de evaluar el desarrollo de FA en el seguimiento. En esta población, se analizarán los ECGs de control en cada una de las visitas ambulatorias, así como los tomados durante los ingresos hospitalarios y los registros de marcapasos/DAI cuando proceda, y, en caso de no existir evidencia de FA, se solicitará un Holter ambulatorio de 24 horas para búsqueda activa de la arritmia. Mediante regresión de Cox, y tras ajuste respecto a las variables clínicas pertinentes, evaluaremos el papel predictor de los microRNAs en el desarrollo de FA asociada IC.

Resultados esperados y conclusiones

El análisis comparativo de los niveles de microRNAs entre los grupos *FA sí/FA no* nos aportará información sobre el valor de los microRNAs como marcadores biológicos y su potencial papel fisiopatológico en la FA en humanos. Por otra parte, el estudio de cohorte prospectivo nos permitirá identificar aquellos microRNAs más relacionados con la FA en el seguimiento, y mediante ajuste respecto a las variables clínicas pertinentes, evaluar su papel como predictores biológicos de desarrollo de la FA asociada a la IC. Ello puede ser de utilidad en el manejo de los pacientes con IC, ya que la detección precoz de aquéllos que desarrollarán FA podría beneficiarse de un manejo específico, especialmente en lo que se refiere a anticoagulación y tratamiento del remodelado.

Bibliografia

- (1) Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982 April 29;306(17):1018-22.
- (2) Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002 January 10;415(6868):219-26.
- (3) Wang Z, Lu Y, Yang B. MicroRNAs and atrial fibrillation: new fundamentals. *Cardiovasc Res* 2011 March 1;89(4):710-21.
- (4) Creemers EE, Tijssen AJ, Pinto YM. Circulating MicroRNAs. *Circulation Research* 2012 February 3;110(3):483-95.