

BRUNO BUCHHOLZ

¿Podría la inhibición de los microARN ser una opción de tratamiento para la insuficiencia cardíaca en el futuro?

Hinkel R, Ramanujam D, Kazcmarek V, Howe A, Klett K, Beck MPharm C, et al. AntimiR-21 prevents myocardial dysfunction in a pig model of ischemia/reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1788-800. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.02.041>

La hipertrofia de los miocitos y la fibrosis intersticial son componentes claves en el remodelado ventricular izquierdo, que puede culminar en la insuficiencia cardíaca y la muerte en un número elevado de pacientes con cardiopatía isquémica. En los últimos años se estudiaron un grupo de moléculas fuertemente involucradas en la regulación génica del remodelado miocárdico posisquémico llamadas microácidos ribonucleicos (miARN). Los miARN son una amplia familia de moléculas muy pequeñas de ARN no codificante con capacidad de modular la expresión génica de muchas proteínas que intervienen en procesos celulares fisiológicos y patológicos. Ciertas modificaciones en la expresión de miARN fueron asociadas a variados procesos patológicos como la hipertrofia y la fibrosis cardíacas y la angiogénesis. Una molécula fuertemente expresada en las cardiopatías es el miARN-21, identificado en la mayoría de las células del aparato cardiovascular, pero sobre todo en las células que intervienen en la fibrosis miocárdica. La inhibición farmacológica o la manipulación genética del miARN-21 produjeron efectos antifibróticos en diferentes órganos. Además, estudios en murinos demostraron que la inhibición del miARN-21 evita la fibrosis y la disfunción cardíaca en la hipertrofia por sobrecarga de presión.

En este nuevo trabajo, Hinkel y col. buscan demostrar la aplicabilidad y eficacia del uso local intracoronario de un inhibidor del miARN-21 (LNA-antimiR-21) en un modelo experimental de animal grande con más relevancia clínica como es el cerdo, sometido a 60 minutos de isquemia por oclusión de la arteria coronaria descendente anterior con balón intracoronario, seguido de reperusión y análisis de la evolución durante 33 días. La administración intravascular de LNA-antimiR-21 en la arteria coronaria descendente y la circunfleja en los días 5 y 19 de reperusión inhibió

el marcado aumento de la expresión del microARN-21 en los corazones isquémicos, medido al final del protocolo experimental. Estudios histológicos e inmunohistoquímicos revelaron una reducción en el infiltrado de macrófagos, menor proliferación de fibroblastos y un significativo efecto antifibrótico. Finalmente, los animales tratados mostraron un menor incremento en el peso del ventrículo izquierdo y una mejoría en la función ventricular evaluada por cateterismo.

Aunque el tratamiento actual de la insuficiencia cardíaca posisquémica, que se basa, principalmente, en el uso de drogas inhibitoras del sistema renina-angiotensina-aldosterona y de agentes vasodilatadores, ha significado un gran avance en la evolución de los pacientes, en años más recientes se sugirió que la eficacia clínica de estas estrategias terapéuticas ha llegado a un nivel en el cual ya es muy difícil lograr mejoras adicionales significativas. La desregulación de los microARN en las cardiopatías isquémicas llevan a la hipertrofia de los miocitos y la fibrosis intersticial, lo que, con frecuencia, culmina en la insuficiencia cardíaca y la muerte. En este trabajo, los autores demuestran, por primera vez en un modelo experimental en animales grandes, que la administración intracoronaria de un inhibidor del microARN-21 previene el remodelado ventricular adverso y mejora la función cardíaca. Estos resultados positivos confirman en un modelo de insuficiencia cardíaca con más aproximación clínica lo que ya se había observado con claridad en modelos de roedores. Es por ello que la familia de los microARN son blancos terapéuticos potenciales que generan interés y deberían ser estudiados con más profundidad en vistas de una proyección clínica. Los beneficios cardíacos de la inhibición del microARN-21 se deben, principalmente, a su acción sobre células no miocíticas que se encuentran presentes en todo el organismo. Por lo tanto, la posibilidad de ser administrados en forma sistémica sin grandes efectos colaterales, sobre todo fuera del corazón, y la duración de los beneficios a largo plazo deberían ser estudiados. En línea con los primeros ensayos clínicos en patologías renales, este estudio preclínico podría marcar el inicio de un largo camino en una nueva exploración terapéutica con compuestos anti-miARN que ofrezcan una opción alternativa de tratamiento para un grupo de enfermedades con tanta prevalencia.