



O.J.D.: 50707

E.G.M.: No hay datos

Tarifa: 2604 €

## La sobreexpresión de MIR-1 ayuda a la diferenciación cardiovascular

Un grupo del CNIC ha estudiado el efecto de sobreexpresar microARN en los cardiomiocitos, hallando que cuando se sobreexpresa MIR-1 se logra más rendimiento.

**PÁG. 14**

**CARDIOLOGÍA** UN EQUIPO DEL CNIC, DE MADRID, HA REALIZADO VARIOS ENSAYOS 'IN VIVO'

# La sobreexpresión de MIR-1 favorece la diferenciación CV

→ El Grupo de Regulación de la Expresión y Estabilidad Genética en Células Madre Adultas del CNIC ha estudiado el efecto de sobreexpresar microARN en los cardiomiocitos, hallando que cuando se sobreexpresa MIR-1 se logra más rendimiento de diferenciación cardiomiogénica.

**■ Carmen Cáceres** Sevilla  
Durante el XI Ciclo de Seminarios organizado por el Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Antonio Bernad, del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), de Madrid, ha abordado la evaluación molecular y funcional de los progenitores cardíacos pluripotentes residentes. El Grupo de Regulación de la Expresión y Estabilidad Genética en Células Madre Adultas del CNIC ha realizado investigaciones para identificar si hay microARN que están selectivamente asociados con la senescencia de las células madre en cultivo.

"Curiosamente -ha explicado Antonio Bernad Miana, jefe de este grupo-, encontramos muchos candidatos, unos estaban descritos y otros no, pero, cuando los agrupamos, el 95 por ciento de los microARN que estaban alterados en senescencia están en una región muy concreta, en la 14q32.2, que tiene esta estructura: hay una serie de genes no codificantes y otros codificantes, pero lo más interesante es que probablemente es la mayor acumulación de microARN en *cluster* que existe en el genoma humano".

Todos los genes analizados "se descontrolan -ya no hay más regulación negativa- y simultáneamente se sobreexpresan, lo que está contribuyendo a la afectación de un fenómeno de senescencia y de muerte pausada o de bloqueo".

## Marcador fiel

Por ahora no existe ninguna mutación humana "que caiga en estos genes y que nos pueda dar una pista de que esto realmente es así pero, por lo menos, creemos que es un buen marcador para controlar el estado funcional de los cultivos. Si alguno de estos microARN están sobreexpresados, o bien el cultivo ya está en senescencia o inicialmente las células que han venido del paciente por el motivo que sea tienen una tendencia muy clara a la senescencia, lo estamos utilizando como un marcador fiel para valorar una senescencia prematura de culti-



Antonio Bernad Miana, del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, de Madrid.

**En las células madre cardíacas residentes hallaron que no hay expresión basal de MIR-133a y cuando las ponen a diferenciar, la expresión aumenta**

**Con MIR-133a no hay un efecto sobre capacidad de automantenimiento de las células, pero parece reducir la hipertrofia, la fibrosis y la apoptosis**

vo", ha comentado Bernad.

Con un modelo celular como P19, que diferencia fácilmente a cardiomiocitos, estudiaron cuál es el efecto de la sobreexpresión de estos microARN en dichas células y descubrieron que "cuando sobreexpresamos MIR-1 obtenemos un mayor rendimiento de diferenciación cardiomiogénica; sin embargo, con MIR-133a no, es decir, es algo selectivo de MIR-1". Por otro lado, al observar la evolución de algunos marcadores como Nkx2.5, MIR-1 es el que más rápidamente lo expresa y a unos niveles más altos que MIR-133a, que va por debajo en el control.

En las células madre cardíacas residentes descubrieron que "no hay expresión basal de MIR-1 ni MIR-133a y cuando forzosamente las ponemos a diferenciar, los niveles de expresión aumentan. Asimismo, cuando hacemos los experimentos de cocultivo percibimos que las células no puestas en cocultivo no tienen expresión".

En estas células está esta-

blecido que hay una correlación estricta entre diferenciación y presencia de estos microARN; de hecho, aquellas que tienen sobreexpresión de MIR-1 expresan más marcadores -como troponina T- que MIR-133a.

"De nuevo, MIR-133a parece que no tendría ninguna implicación sobre la diferenciación mientras que MIR-1 la favorecería. Por tanto, estamos manejando un microARN, que sería el 1, que de alguna manera podría facilitar la diferenciación productiva de células madre cardíacas residentes, mientras que MIR-133a aparentemente en ensayos *in vitro* no hace nada".

## Ensayos 'in vivo'

Además, los investigadores han realizado varios ensayos *in vivo*. En concreto, un estudio en ratas ha comparado las poblaciones Sca-1 control que sobreexpresan MIR-1 y MIR-133a. "Nos centramos en diferentes maneras de evaluar la función cardíaca al mes del infarto y del trasplante de células. De

acuerdo a los resultados *in vitro*, en este estudio el que más protege es MIR-133a y si miramos el área de infarto, la reducción es muy significativa. Realmente está siendo efectivo, al lograr impedir tanto la evolución como la ampliación del infarto", ha comentado Bernad. Sin embargo, esas células trasplantadas sólo las han podido seguir durante la primera semana. "Al cabo de un mes habían desaparecido, con lo cual estamos viendo un efecto beneficioso pero tiene que producirse en esos primeros días después de la inyección".

En resumen, con MIR-133a no hay un efecto sobre diferenciación ni sobre capacidad de automantenimiento de las células, pero está implicado en reducir la hipertrofia, la fibrosis y la apoptosis y en aumentar la proliferación a través de diferentes mediadores.

"En todos los modelos celulares con los que hemos trabajado -ha concluido Bernad- hemos comprobado que la sobreexpresión de MIR-1 favorece la diferenciación cardiovascular y que las células madre cardíacas residentes manipuladas para tener una sobreexpresión de MIR-133a, pero no de MIR-1, promueven un mejor estado de protección o reparación en todos estos modelos de infarto agudo de miocardio".