

## mRNA, miRNA, lncRNA, ceRNA: O Futuro da Pesquisa Cardiovascular?

*mRNA, miRNA, lncRNA, ceRNA: The Future of Cardiovascular Research?*

Gustavo Augusto Ferreira Mota,<sup>1</sup> Mariana Gatto,<sup>1</sup> Cristina Schmitt Gregolin,<sup>2</sup> Sérgio Luiz Borges de Souza,<sup>1</sup> Marina Politi Okoshi<sup>1</sup>

Departamento de Clínica Médica – Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista (UNESP),<sup>1</sup> São Paulo, SP – Brasil

Departamento de Patologia – Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista (UNESP),<sup>2</sup> São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: SLC26A4-AS1 Agrava a Hipertrofia Cardíaca Induzida por AngII Aumentando a Expressão de SLC26A4

Apesar do significativo avanço na biomedicina cardiovascular, as doenças cardíacas ainda representam marcante problema de saúde pública.<sup>1</sup> Os indicadores mostram a importância do entendimento dos mecanismos moleculares envolvidos na gênese das doenças cardiovasculares.<sup>2</sup>

Após injúria cardíaca, ocorre o processo de remodelação, definido como alterações genômicas que resultam em modificações moleculares, celulares e intersticiais que se manifestam clinicamente como alterações no tamanho, forma e função do coração.<sup>3,4</sup> A remodelação cardíaca é, portanto, caracterizada por anormalidades na síntese e degradação de proteínas celulares.

A síntese proteica é dependente dos ácidos ribonucleicos (RNAs). Os RNAs podem ser classificados em RNAs codificantes como o RNA mensageiro (mRNA) e RNAs não codificantes (ncRNAs). De acordo com seu comprimento, os ncRNAs podem ser classificados em ncRNAs longos (lncRNA) e ncRNAs curtos, como os microRNAs (miRNAs). Como o próprio nome diz, os ncRNAs não participam da síntese de proteínas, mas da regulação de RNAs codificantes.<sup>5</sup>

A função de grande número de lncRNAs vem sendo caracterizada.<sup>5</sup> Os lncRNAs regulam a expressão gênica por mecanismos epigenético, transcricional e pós-transcricional e estão envolvidos no desenvolvimento de hipertrofia miocitária e doenças cardiovasculares.<sup>6,7</sup> Os miRNAs regulam a expressão gênica degradando ou reprimindo a tradução de moléculas-alvo de mRNA. Assim como os lncRNAs, os miRNAs possuem papel importante na hipertrofia e insuficiência cardíaca.<sup>8</sup> Denomina-se RNA de competição endógena (ceRNA) o mecanismo regulatório de RNAs pelo qual, por exemplo, um lncRNA pode interagir competitivamente com um miRNA e inibir sua função.

O lncRNA solute carrier family 26 members 4 antisense RNA 1 (SLC26A4-AS1) tem sido associado com hipertrofia cardíaca.<sup>9</sup> Entretanto, os mecanismos que regulam sua expressão não estão esclarecidos.

Nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Han et al.,<sup>10</sup> realizaram ampla investigação sobre o papel do SLC26A4-AS1 na hipertrofia miocitária. Cardiomiócitos ventriculares isolados de camundongos neonatos foram estimulados com angiotensina II (Ang II). O desenvolvimento de hipertrofia foi acompanhado por aumento da expressão do lncRNA SLC26A4-AS1. O fato que a hipertrofia foi atenuada pelo silenciamento do SLC26A4-AS1 sugere relação de causa e efeito entre a expressão do SLC26A4-AS1 e o desenvolvimento da hipertrofia. O silenciamento do SLC26A4-AS1 foi associado a redução da expressão gênica e proteica do solute carrier family 26 member 4 (SLC26A4), mostrando interação entre os dois genes. Finalmente, a Ang II reduziu a expressão do miR301a-3p e miR-301b-3p, e aumento na expressão destes miRNAs suprimiu a hipertrofia induzida por Ang II. O conjunto dos dados permitiu aos autores levantar a hipótese que o SLC26A4-AS1 aumenta a expressão de SLC26A4 e atua como um ceRNA para absorção de miR-301a-3p e miR-301b-3p.

Apesar da extensa metodologia empregada, uma limitação do estudo é o fato que somente experimentos *in vitro* foram realizados. Assim, experimentos *in vivo* serão necessários para confirmar o papel do SLC26A4-AS1 na hipertrofia cardíaca induzida por Ang II.

O estudo mostra a importância do entendimento da rede de interação entre RNAs codificantes e não codificantes na fisiopatologia da hipertrofia miocárdica e sugere o longo caminho a ser desvendado nessa área.

### Palavras-chave

Epigênese Genética; Remodelação Ventricular; Ácidos Nucleicos; Cardiomegalia; Insuficiência Cardíaca

**Correspondência:** Gustavo Augusto Ferreira Mota •

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Faculdade de Medicina – Rua Prof. Armando Alves, s/n. CEP 18618- 687. Rubião Junior, Botucatu, SP – Brasil  
E-mail: gustavo.mota@unesp.br

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20230209>

## Referências

1. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. Heart disease and stroke statistics-2023 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147(8):e93–621. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001123
2. Joshi A, Rienks M, Theofilatos K, Mayr M. Systems biology in cardiovascular disease: a multiomics approach. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(5):313–30. DOI: 10.1038/s41569-020-00477-1
3. Souza LM, Okoshi MP, Gomes MJ, Gatto M, Rodrigues EA, Pontes THD, et al. Effects of late aerobic exercise on cardiac remodeling of rats with small-sized myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(4):784–92. <https://doi.org/10.36660/abc.20190813>
4. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling - concepts and clinical implications: A consensus paper from an International Forum on Cardiac Remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(3):569–82. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00630-0.
5. Liang S, Xv W, Li C, Huang Y, Qian G, Yan Y et al. LncRNAs are involved in the process of atherosclerosis at diverse levels. *Arq Bras Cardiol*. 2022;118(6):1134–1140. <https://doi.org/10.36660/abc.20201383>
6. Gil N, Ulitsky I. Regulation of gene expression by cis-acting long non-coding RNAs. *Nat Rev Genet*. 2020;21(2):102–17. doi: 10.1038/s41576-019-0184-5.
7. Lv L, Li T, Li X, Xu C, Liu Q, Jiang H, et al. The lncRNA Plscr4 controls cardiac hypertrophy by regulating miR-214. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2018;10:387–97. doi: 10.1016/j.omtn.2017.12.018
8. Kalayinia S, Arjmand F, Maleki M, Malakootian M, Singh CP. MicroRNAs: roles in cardiovascular development and disease. *Cardiovasc Pathol*. 2021;50:10729 doi: 10.1016/j.carpath.2020.107296.
9. Song C, Zhang J, Liu Y, Pan H, Qi H-P, Cao Y-G, et al. Construction and analysis of cardiac hypertrophy-associated lncRNA-mRNA network based on competitive endogenous RNA reveal functional lncRNAs in cardiac hypertrophy. *Oncotarget*. 2016;7(10):10827–40. DOI: 10.18632/oncotarget.7312
10. Han X, Li C, Ji Q, Zhang L, Xie X, Shang H, et al. SLC26A4-AS1 aggravates AngII-induced cardiac hypertrophy by enhancing SLC26A4 expression. *Arq Bras Cardiol*. 2023;120(4):20210933

