

MicroRNAs: ¿Un Nuevo Paradigma en el Tratamiento y Diagnóstico de la Insuficiencia Cardíaca?

Vagner Oliveira-Carvalho, Vitor Oliveira Carvalho, Miguel Morita Silva, Guilherme Veiga Guimarães, Edimar Alcides Bocchi

Instituto do Coração - InCor - HCFMUSP, SP, São Paulo, Brasil

Resumen

MicroRNAs(miRNAs) son un grupo recién descubierto de pequeños RNAs, no codificantes, que representan una de las áreas más estimulantes de la ciencia médica moderna por modular en una enorme y compleja red regulatoria de la expresión de los genes. Recientemente, líneas de evidencias sugieren que los miRNAs desempeñan un papel crucial en la patogénesis de la insuficiencia cardíaca. Algunos miRNAs altamente expresados en el corazón como el miR-1, miR-133 y miR-208 están fuertemente asociados al desarrollo de la hipertrofia cardíaca, mientras que el exacto papel de miR-21 en el sistema cardiovascular permanece controvertido. Los niveles séricos de miRNAs circulantes como el miR-423-5p están siendo evaluados como potenciales biomarcadores en el diagnóstico y pronóstico de la insuficiencia cardíaca. Por otro lado, la manipulación de los niveles de miRNAs usando técnicas como los mimetizadores de miRNAs (miRmimics) y miRNAs antagonistas (antagomiRs) está volviendo cada vez más evidente el enorme potencial de los miRNAs como promisorias estrategias terapéuticas en la insuficiencia cardíaca.

Introducción

El síndrome de Insuficiencia Cardíaca (IC) es considerada la vía final común de toda cardiopatía y una importante causa de muerte^{1,2}. Ese síndrome posee una alarmante tasa de mortalidad de aproximadamente 50% en cinco años, lo que puede superar muchos tipos de cáncer³. En el Brasil, IC representa la mayor causa de internación hospitalaria por enfermedad cardiovascular, y cuando son analizadas todas las causas de óbito, representa una tasa de mortalidad de 6,3%^{4,5}.

Palabras clave

MicroRNAs / genética, microRNAs / uso diagnóstico, microRNAs / antagonistas e inhibidores, insuficiencia cardíaca, cardiomegalia.

Correspondencia: Vagner Oliveira Carvalho •

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - Laboratório de Insuficiência Cardíaca e Transplante - InCor - Bloco 1, 1º Andar - 05403-900, São Paulo, SP, Brasil
E-mail: vagnercarvalho@usp.br

Artículo recibido el 31/08/11; revisado recibido el 25/10/11; aceptado el 10/11/2011.

El reciente descubrimiento de los microRNAs(miRNAs) los han colocado entre las áreas más estimulantes de la ciencia médica moderna. Los miRNAs son un grupo de pequeños RNAs, no codificadores de proteínas, con aproximadamente 19-25 nucleótidos de extensión. Diferiendo de la amplia gama de RNAs codificados por el genoma humano, esa variedad de RNA se ha destacado por su singular habilidad de modular una enorme y compleja red regulatoria de la expresión de los genes⁶.

Recientemente, el papel biológico de los miRNAs en el sistema cardiovascular de mamíferos se volvió un campo de investigación de rápida evolución. Varios estudios han demostrado el papel crucial de los miRNAs no sólo en el desarrollo cardiovascular embrionario, sino también en la enfermedad cardiovascular .

Biología de los microRNAs

El genoma humano codifica una amplia gama de tipos de RNAs, en que la función de la mayor parte de esas moléculas fue apenas parcialmente esclarecida o aun permanece desconocida. Juntamente con otras variedades más comunes de RNA, como el RNAm (RNA mensajero o codificador de proteínas) y aquellos con funciones estructurales, tales como el RNAt (RNA de transferencia) y el RNAr (RNA ribosomal), están los RNAs no codificadores de proteínas, entre ellos los miRNAs.

Se sabe que los miRNAs generalmente son sintetizados a partir de genes específicos de miRNA o de determinadas regiones génicas que no están asociadas a la producción de proteínas (intrones)⁷. El proceso de maduración de los miRNAs envuelve una compleja vía metabólica que se inicia en el núcleo y se extiende hasta el citoplasma celular (Fig. 1)⁶.

Los miRNAs ejercen sus efectos regulatorios a través de la ligación de sus nucleótidos a los del RNA mensajero (RNAm)-blanco en un proceso llamado apareamiento. Esa ligación imposibilita que los ribosomas consigan traducir la información genética contenida en el RNAm, acarreado la disminución de la síntesis proteica del gen-blanco sin impactar en los niveles correspondientes de RNAm⁶.

La interacción miRNA-RNAm, entre tanto, no precisa ser necesariamente perfecta, o sea, todos los nucleótidos del miRNA ligados al RNAm. Normalmente en mamíferos esa ligación es imperfecta. De esa forma, la no obligatoriedad de interacción completa sumada al hecho de que los miRNAs poseen secuencias pequeñas, un único miRNA puede regular

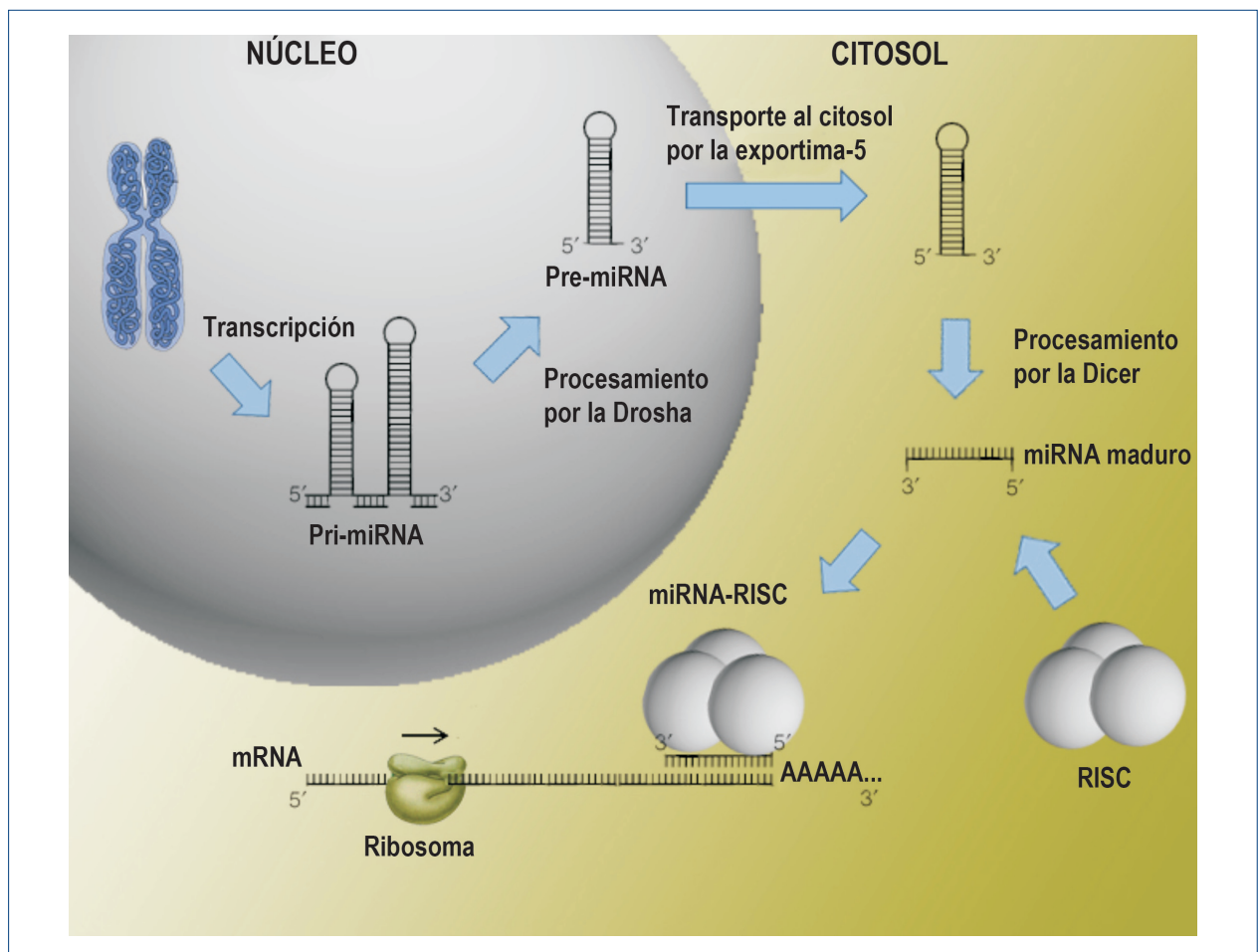


Figura 1 – Biogénesis y mecanismo de acción de los microRNAs en células de mamíferos. En el núcleo, el primer paso para la maduración del miRNA es dado por la enzima RNA polimerasa II al transcribir una larga cinta de miRNA primario (pri-miRNA) a partir de un determinado gen⁴⁵. El pri-miRNA resultante es bien largo, pudiendo contener de una a seis regiones precursoras (pre-miRNAs) que formarán miRNAs distintos^{6,46}. El complejo enzimático llamado Drosha fragmentará el pri-miRNA liberando los pre-miRNAs en el núcleo celular que serán enseguida exportados al citoplasma^{47,48}. En el citoplasma, el pre-miRNA es dividido por la enzima Dicer^{49,50}. Como resultado, se forma un RNA de doble cinta con aproximadamente 22 nucleótidos. Las dos cintas son entonces separadas, sin embargo, apenas una de ellas irá potencialmente a actuar como un miRNA funcional, mientras que la otra generalmente es degradada⁵¹. La cinta de miRNA, ahora madura, es incorporada a un conjunto enzimático denominado RISC (RNA-induced silencing complex). El complejo miRNA-RISC se liga al mRNA blanco de manera secuencia-específica, induciendo su división o imposibilitando la ligación de los ribosomas⁵². Ese proceso es conocido como silenciamiento génico y acarrea depleción de los niveles proteicos.

centenas de genes-blancos distintos, además de cooperar en el control de un único gen-blanco^{8,9}.

El involucramiento de los miRNAs en el control regulatorio de la expresión génica y la asociación a diferentes funciones vuelven evidente que los miRNAs pueden alterar la progresión de diversas enfermedades.

MicroRNAs y el sistema cardiovascular

Aunque las funciones biológicas de los miRNAs no estén totalmente comprendidas, estudios mostraron que algunos miRNAs están presentes específicamente en determinados tipos de tejidos o células, incluyendo el corazón^{10,11}. Por otro lado, miRNAs cuya expresión no es restringida al corazón pueden tener un importante papel cardiospecífico¹². Con eso, nuevos miRNAs están siendo descubiertos en otras células que componen el sistema cardiovascular, tales como

fibroblastos, células endoteliales y células musculares lisas, en los cuales no pueden ser ignoradas cuando se estudia la fisiología del sistema cardiovascular o su respuesta al estrés.

Hasta el momento, parece haber aproximadamente 150-200 miRNAs expresados en el sistema cardiovascular. Muchos de esos miRNAs son dinámicamente regulados en respuesta al estrés cardíaco agudo, y en algunos casos, a largo plazo durante la respuesta compensatoria del corazón a una lesión crónica o sobrecarga hemodinámica^{13,14}. Así, hay evidencias crecientes de que la expresión de miRNAs es una parte importante del mecanismo de respuesta al estrés agudo del corazón, y contribuye tanto a la homeostasis cardíaca como a la enfermedad.

Algunos miRNAs como miR-128, miR-302, miR-367 y miR-499 son potencialmente cardiospecíficos, sin embargo, más estudios son necesarios para confirmación.

Solamente el miRNAmiR-208 es conocido como siendo cardioespecífico y desempeña un papel importante en la manutención del desarrollo y función cardíaca^{15,16}. Mientras tanto, estudios recientes demostraron que en eventos como lesiones a lo largo del corazón ese miRNA puede volcarse a la corriente sanguínea y ser detectado en sangre periférica. Así, sus niveles de expresión pueden estar ligados al diagnóstico y pronóstico de enfermedades^{17,18}.

En el músculo esquelético, mir-1, mir-133a, mir-133b y mir-206, juntos, responden por aproximadamente 25% de toda la expresión de miRNAs y son muchas veces referidos como miomiRs¹⁹. Los miRNAs miR-1, miR-133a y miR-133b son altamente expresados en el músculo esquelético y en el corazón, en cuanto el miR-206 es específicamente expresado en el músculo esquelético. Los cuatro miRNAs musculares son inducidos durante la diferenciación del músculo, y desempeñan un papel crítico en la regulación de ese proceso²⁰.

MicroRNAs en la hipertrofia e insuficiencia cardíaca

La hipertrofia cardíaca es también acompañada de un intercambio del programa genético que lleva a la reactivación de genes cardíacos normalmente expresados en el corazón de fetos durante el desarrollo embrionario²¹. En 2007, una impresionante semejanza fue encontrada entre el estándar de expresión de miRNAs en corazones de individuos adultos con insuficiencia cardíaca y corazones de fetos con 12-14 semanas de gestación. Cerca de más de 80% de los miRNAs analizados fueron encontrados regulados similarmente en ambos corazones. Los cambios más expresivos fueron asociados al aumento de la expresión de los miRNAs miR-21, miR-29b, miR-129, miR-210, miR-211, miR-212, miR-423, y reducción de la expresión de miR-30, miR-182 y miR-526²².

La desregulación de otros miRNAs, entre tanto, también viene siendo asociada a la insuficiencia cardíaca (tab. 1). En un modelo experimental de ratón en que fue aplicada una sobrecarga de presión en el corazón, una de las primeras modificaciones observadas fue la reducción de la expresión de miR-1. Esa alteración del nivel de expresión del miR-1 precedió el aumento de la masa cardíaca y disfunción contráctil¹³. Ese resultado sugiere que la reducción en el nivel de expresión de miR-1 puede ser una causa en vez de un efecto de la patogénesis subyacente. De esa forma, tanto los datos *in vitro*²³ como *in vivo*²⁴ sugieren que la reducción de la expresión de miR-1 es necesaria para el aumento de la masa celular.

Además de miR-1, otro miRNA musculo-específico, el miR-133, también tiene su expresión reducida durante la hipertrofia cardíaca²⁴⁻²⁶. Ratones con expresión de miR-133 reducida manifestaron cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca y una proliferación anormal de los cardiomiocitos²⁷. En estudio reciente, la expresión de miR-133 fue inducida en un modelo de ratón sometido a estímulo hipertrófico agudo. Aunque el peso del corazón no haya sido normalizado, otros aspectos de la hipertrofia, como apoptosis y fibrosis fueron restaurados a los niveles basales¹⁴.

El miR-21 es uno de los pocos miRNAs que demuestran un estándar regular de superexpresión en la insuficiencia

cardíaca. De la misma forma, el miR-21 es también altamente expresado en diversos tipos de cáncer y linajes celulares, lo que sugiere que ese miRNA posee un comportamiento común en respuesta al estrés y al crecimiento patológico de células. Mientras tanto, el papel exacto de miR-21 en el desarrollo de la hipertrofia cardíaca permanece controvertido²⁸.

A pesar de que los estándares de expresión de algunos miRNAs ya sean conocidos y asociados a la insuficiencia cardíaca, determinados miRNAs pueden estar expresándose diferencialmente en ciertos tipos de la enfermedad. En estudio conducido por Ikeda et al²⁹ fueron analizados los estándares de expresión de miRNAs en muestras de miocardio de pacientes con cardiomiopatía isquémica, cardiomiopatía idiopática y estenosis aórtica. Interesantemente, sus resultados demuestran que los subconjuntos de miRNAs son regulados diferencialmente en cada una de las etiologías²⁹. Resultados semejantes fueron también encontrados por Sucharov et al³⁰. Esos datos muestran que diferencias en los estándares de expresión de los miRNAs pueden ser clínicamente importantes si son usadas con propósitos diagnóstico y/o pronósticos.

Por otro lado, no solamente los subconjuntos de miRNAs tienen influencia sobre el fenotipo: algunos miRNAs específicos parecen ser llaves regulatorias. En 2006, van Rooij et al²⁶ revelaron que el aumento de la expresión de miR-195 en el miocardio de ratones fue suficiente para inducir un crecimiento cardíaco patológico e insuficiencia cardíaca dentro de varias semanas después del nacimiento. Además de eso, en cuanto ningún fenotipo fue obtenido por el aumento de la expresión de miR-214, miR-24 resultó en letalidad embrionaria. Este estudio indica que algunos miRNAs específicos pueden desempeñar papeles determinantes en el programa de hipertrofia cardíaca²⁶.

Los medicamentos administrados al paciente también deben ser tenidos en cuenta. Al utilizar el pez cebra como modelo, Sanchez-Simon et al³¹ demostraron que la morfina regula la diferenciación de neuronas dopaminérgicas por medio de la reducción de los niveles de expresión de miR-133b³¹. A pesar de que el pez cebra es evolutivamente distante del hombre, ese dato indica que los medicamentos pueden influenciar la expresión de los miRNAs.

MicroRNAs en la complementación diagnóstica y pronóstica de la insuficiencia cardíaca

En razón de que muchos miRNAs son tejidos-específicos, la mayoría de los estudios clínicos se han basado en la medición de los niveles de expresión de miRNAs en muestras del tejido de origen. Entre tanto, recientemente algunos miRNAs también fueron encontrados en la corriente sanguínea y son denominados como miRNAs circulantes o c-miRNA. Los mecanismos envueltos en la liberación de los miRNAs en la sangre permanecen no bien comprendidos. El hecho de que esos c-miRNAs pueden ser detectados en sangre periférica los vuelven potencialmente utilizables para tests rápidos y fáciles, auxiliando el diagnóstico o guiando terapias.

El primer estudio en ratones mostró que el nivel plasmático de miR-208 (miRNA cardioespecífico) está relacionado con la lesión del miocardio, siendo detectable después de la inducción de esa lesión¹⁸. En humanos, los miRNAs miR-1^{32,33},

Tabla 1 – Perfil de expresión de miRNAs en la insuficiencia cardíaca humana y respectivas funciones en el sistema cardiovascular (IC)

miRNA	Expresión en la IC	Función en el sistema cardiovascular	Referencias
1	Reducida	Desarrollo y función del músculo cardíaco y esquelético	13,23,24
10a,b	Reducida	Envuelto en la inflamación vascular	29,30,53
15a,b	Aumentada	Inducción de apoptosis; regula la represión de la mitosis post-natal de los cardiomiocitos.	12,26,29,30,54,55
16	Aumentada	Inducción de apoptosis; regula la represión de la mitosis post-natal de los cardiomiocitos.	12,26,30,43,54,55
19a,b	Reducida	--	12
21	Aumentada	Inducido en las células endoteliales por el shear stress; modula la apoptosis y la actividad de eNOS; regula la función de las células del músculo liso vascular	22,43,56,57
23a,b	Aumentada	Restringe la formación de la válvula cardíaca; envuelto en la regulación de la hipertrofia cardíaca	12,30,26,43,58,59
24	Aumentada	Regula la vascularización después de infarto de miocardio; Inhibe la apoptosis en cardiomiocitos	12,26,43,60
27a,b	Aumentada	Regula la expresión del gen de la beta miosina; Induce la hipertrofia cardíaca y disfunción en ratones	12,43,61,62
34a,b	Aumentada	Induce senescencia de las células progenitoras endoteliales e impide su angiogénesis	22,63
92	Reducida	Inhibidor de la angiogénesis	30,64
100	Aumentada	Envueltos en la regulación de los receptores beta-adrenérgicos	12,30
101a,b	Reducida	La disminución de la expresión de miR-101 en las células endoteliales promueve la formación de vasos	12,65
103	Aumentada	Inducido en respuesta a la hipoxia	12,43,66
125a,b	Aumentada	Regula la expresión de la endotelina-1 en las células endoteliales	12,22,29,30,26,43,67
130a	Aumentada	Control translacional de la expresión de FOG-2 en los cardiomiocitos	22,43,68
132	Aumentada	Envuelto en el programa de angiogénesis	22,69
133	Reducida	Desarrollo y función del músculo cardíaco y esquelético; Regulación de los receptores beta-adrenérgicos	24,30
139	Reducida	--	30
143	Aumentada	Promueven la diferenciación y reprimen la proliferación de células musculares lisas	43,70
145	Aumentada	Necesario para la reprogramación de fibroblastos adultos en células musculares lisas y suficiente para inducir diferenciación de células-tronco multipotentes en músculo liso vascular.	12,29,70
150	Reducida	Crucial para la diferenciación de las células endoteliales	30,60
181	Aumentada	Regulación de la sensibilidad de las células T a los antígenos	12,29,30,71
195	Aumentada	Envuelto en la hipertrofia de los miocitos y cardiomiopatía dilatada	12,30,26,43
199a	Aumentada	Esencial para la manutención del tamaño de los cardiomiocitos	30,26,44,72
214	Aumentada	--	12,26,29
221	Reducida	Regula la disfunción endotelial; Envuelto en la angiogénesis; proliferación de las células del músculo liso vascular y hiperplasia; envuelto en la inflamación vascular	30,73-76
222	Reducida	Envuelto en la angiogénesis; proliferación de las células del músculo liso vascular y hiperplasia; envuelto en la inflamación vascular	12,30,74,75,76
320	Aumentada	Envuelto en la regulación de la lesión de la isquemia cardíaca	12,22,77
330	Aumentada	--	22
342	Aumentada	--	12,29,30
365	Aumentada	--	22
422b	Reducida	--	12,30
423	Aumentada	--	22
424	Aumentada	--	12,26,30,43
451	Reducida	MiR-144/451 juntos confieren protección contra la muerte de los cardiomiocitos inducida por isquemia/reperfusión	12,78
483	Reducida	--	30
486	Reducida	--	30
497	Aumentada	--	12,26,30,43
638	Aumentada	--	43

miR-133³⁴, miR-208a³⁵ y miR-499³⁶ fueron propuestos como buenos biomarcadores de infarto agudo de miocardio, presentando niveles plasmáticos significativamente más elevados cuando comparados son a pacientes sin la condición.

Cheng et al.³² relataron que los perfiles de miRNAs en el miocardio son expresados diferencialmente en la dependencia de la etiología de la insuficiencia cardíaca, sugiriendo que cada forma etiológica es caracterizada por un perfil de expresión de miRNA distinto³². Sin embargo, la necesidad de un procedimiento invasivo para obtención de muestras del miocardio vuelve la aplicación clínica de ese abordaje muy limitada. Mientras tanto, una reciente evidencia demostró que el c-miRNAmiR-423-5p presenta una expresión aumentada durante la insuficiencia cardíaca y puede ser usado como un biomarcador³⁷.

En 2009, Matkovich et al. evaluaron el perfil de expresión de miRNAs en pacientes con insuficiencia cardíaca antes y después de tratamiento con dispositivos de asistencia ventricular izquierda. Curiosamente, 71,4% de los miRNAs diferencialmente regulados en la insuficiencia cardíaca fueron normalizados después del tratamiento³⁸. Esos resultados sugieren que los miRNAs pueden servir como marcadores de recuperación del miocardio en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada.

MicroRNAs en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

Recientemente, dos estrategias terapéuticas envolviendo el conocimiento acerca de los miRNAs han sido estudiadas: el uso de antagomirs y mimetizadores de miRNA (*miRmimics*). Esas estrategias se basan en la normalización del nivel tisular

de miRNAs específicos, silenciando aquellos que se presentan superexpresados o reponiendo aquellos que presentan un déficit en su expresión en procesos patológicos (Fig. 2).

En un estado patológico en que determinados miRNAs estén superexpresados, lo primero que se piensa es como intervenir en el efecto causado por el aumento excesivo de la expresión de esos miRNAs. Para ese propósito fue desarrollada una clase de antimiRNAs llamada antagomirs.

Los antagomirs son pequeñas secuencias nucleotídicas antagónicas, de cintas simples, sintetizadas artificialmente para ser perfectamente complementarias a un miRNA maduro específico. Cuando son inyectados sistémica o localmente, los antagomirs interactúan con los miRNAs en el citoplasma e hibridizan específicamente con el miRNA maduro blanco dificultando la ligación del miRNA con su respectivo RNAm. De esa forma, los antagomirs actúan como inhibidores competitivos de miRNA y llevan a una disminución del efecto causado por el aumento excesivo de la expresión de determinados miRNAs³⁹.

Lejos de ser utópica, esa estrategia terapéutica ya viene siendo estudiada por diversos investigadores. En estudio pionero, Thum et al⁴⁰ indujeron ratones a hipertrofia cardíaca por medio de sobrecarga de presión. Después de tres semanas fue administrado un antagomir desarrollado para inhibir funcionalmente el miR-21 (miRNA superexpresado en fibroblastos cardíacos durante la hipertrofia). Como resultado, fue observado que los ratones presentaron una regresión significativa de la hipertrofia cardíaca y fibrosis, además de la atenuación del compromiso de la función cardíaca⁴⁰. Otro abordaje de éxito fue publicado en 2011 por Montgomery et

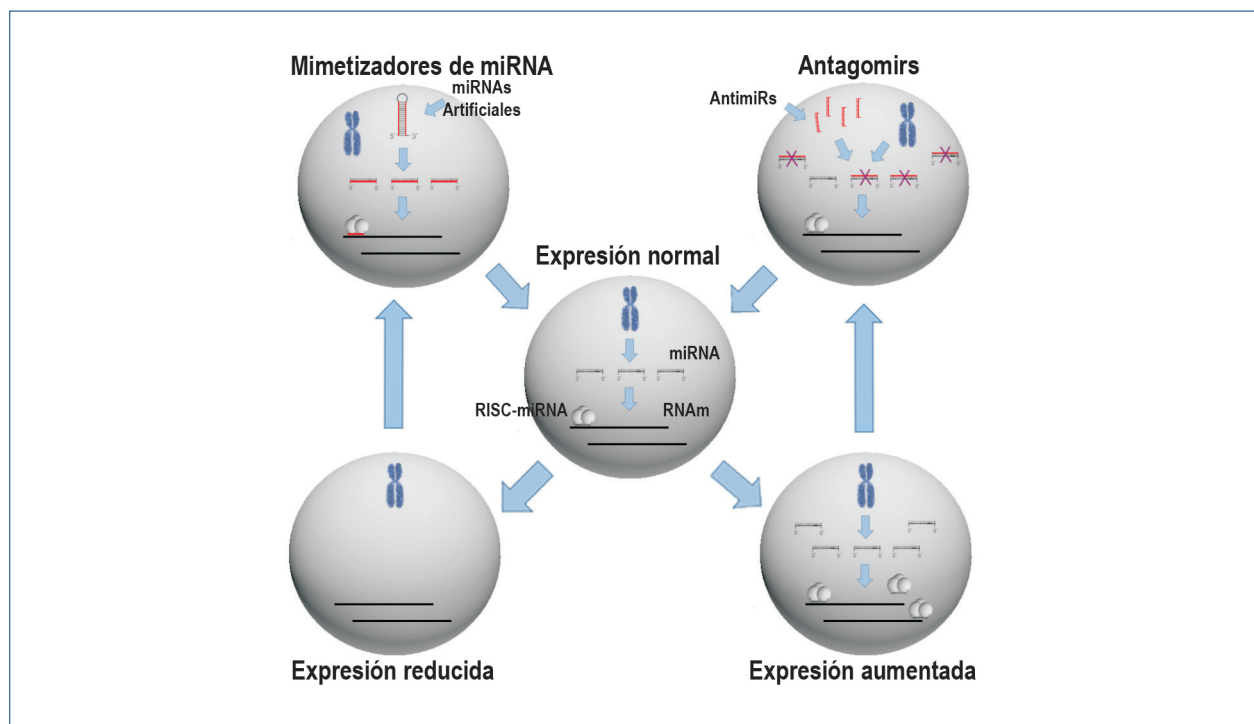


Figura 2 – Resumen esquemático de dos estrategias terapéuticas (antagomirs y RNAi) envolviendo el conocimiento acerca de los miRNAs.

al⁴¹ en que el anti-miR-208a fue administrado sistémicamente durante la hipertensión inducida por insuficiencia cardíaca en ratones hipertensos llevando a un potente silenciamiento de miR-208a en el corazón. La inhibición terapéutica de miR-208a evitó la alteración patológica de la miosina y remodelado cardíaco, mejorando la función cardíaca y la supervivencia⁴¹.

Esos resultados demuestran que el uso de antagonistas puede ser útil en la prevención y/o reversión de la hipertrofia cardíaca. Mientras tanto, la mayoría de los estudios hasta la fecha se concentró en "silenciar" apenas miRNAs aislados. Sin embargo, teniendo en vista que más de un miRNA puede estar envuelto en el proceso patológico, probablemente diversos miRNAs tendrán que ser silenciados para la obtención de una terapia eficaz.

Así como el aumento de la expresión de algunos miRNAs puede estar relacionado al desencadenamiento de procesos patogénicos, la disminución de la expresión de miRNAs específicos también puede llevar a un estado patológico.

La intervención a ser hecha para normalizar el nivel de expresión de estos miRNAs, mientras tanto, es basada en la administración de moléculas que mimetizarán funcionalmente los miRNAs naturales.

Los mimetizadores de miRNA (*miRmimics*) son secuencias nucleotídicas artificiales cortas, doble cintas, que se asemejan a los precursores de miRNA (pre-miRNA). Al ser introducidos en las células los mimetizadores de miRNA son reconocidos por la maquinaria de la biogénesis de los miRNA y procesados por la enzima Dicer, siendo enseguida incorporados al complejo enzimático RISC. De esa forma, los mimetizadores funcionarán como una reposición de los miRNAs poco expresados regulando el mRNA-blanco como los miRNAs endógenos⁴².

La reposición de miRNAs, mientras tanto, está sujeta a un obstáculo adicional: la especificidad. Los mimetizadores de miRNA deben actuar apenas sobre el tejido blanco. De otra forma, como en el caso de ser administrados sistémicamente, podrían resultar en uno o más miRNAs ejerciendo función reguladora en tejidos en que esos miRNAs normalmente no son expresados. Esa regulación errónea probablemente llevaría al desencadenamiento de efectos colaterales.

Para superar ese obstáculo, son necesarios sistemas de administración más complejos y precisos. Para tal, el empleo de vectores virales viene siendo promisorio. Esos vectores son producidos por la bioingeniería a partir de virus no patogénicos pertenecientes a la familia Parvoviridae y que poseen una alta afinidad por el miocardio⁴³.

Así como los antagonistas, la eficacia terapéutica de los mimetizadores de miRNA también viene siendo estudiada. En estudio conducido por Suckau et al., un vector viral optimizado con mimetizadores fue utilizado con éxito en ratones con presión de sobrecarga. Como resultados, los autores observaron que hubo una normalización de la dilatación cardíaca y una reducción significativa de la hipertrofia cardíaca, diámetro de los cardiomiocitos y fibrosis cardíaca⁴⁴.

Conclusión

La comprensión de la biología de los miRNAs y su papel en los procesos patogénicos es una nueva y estimulante frontera en la medicina cardiovascular. Está cada vez más evidente el potencial de los miRNAs como nuevas herramientas en el diagnóstico y pronóstico, así como promisorias estrategias terapéuticas en muchas subáreas de la cardiología, incluyendo la insuficiencia cardíaca. Entre tanto, antes de volverse una realidad, muchos estudios aun son necesarios. Superados los obstáculos, las terapéuticas basadas en miRNA pueden volverse parte del arsenal del cardiólogo en el tratamiento, diagnóstico y pronóstico de la insuficiencia cardíaca.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

Referencias

1. Bocchi EA, Carvalho VO, Guimaraes GV. Inverse correlation between testosterone and ventricle ejection fraction, hemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with erectile dysfunction. *Int Braz J Urol*. 2008;34(3):302-10.
2. Kannel WB. Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2000;5(2):167-73.
3. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001;3(3):315-22.
4. Bocchi EA, Guimarães G, Tarasoutshi F, Spina G, Mangini S, Bacal F. Cardiomyopathy, adult valve disease and heart failure in South America. *Heart*. 2009;95(3):181-9.
5. Bocchi EA, Braga FGM, Ayub-Ferreira SM, Rohde LEP, Oliveira WA, Almeida DR, et al. / Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(1 supl. 1):3-70.
6. Ambros V. The functions of animal microRNAs. *Nature*. 2004;431(7006):350-5.
7. Rodriguez A, Griffiths-Jones S, Ashurst JL, Bradley A. Identification of mammalian microRNA host genes and transcription units. *Genome Res*. 2004;14(10A):1902-10.
8. Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell*. 2005;120(1):15-20.

9. Miranda KC, Huynh T, Tay Y, Ang YS, Tam WL, Thomson AM, et al. A pattern-based method for the identification of MicroRNA binding sites and their corresponding heteroduplexes. *Cell*. 2006;126(6):1203-17.
10. Beuvink I, Kolb FA, Budach W, Garnier A, Lange J, Natt F, et al. A novel microarray approach reveals new tissue-specific signatures of known and predicted mammalian microRNAs. *Nucleic Acids Res*. 2007;35(7):e52.
11. Kloosterman WP, Plasterk RH. The diverse functions of microRNAs in animal development and disease. *Dev Cell*. 2006;11(4):441-50.
12. Townley-Tilson WH, Callis TE, Wang D. MicroRNAs 1, 133, and 206: critical factors of skeletal and cardiac muscle development, function, and disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2010;42(8):1252-5.
13. Sayed D, Hong C, Chen IY, Lypowy J, Abdellatif M. MicroRNAs play an essential role in the development of cardiac hypertrophy. *Circ Res*. 2007;100(3):416-24.
14. Matkovich SJ, Wang W, Tu Y, Eschenbacher WH, Dorn LE, Condorelli G, et al. MicroRNA-133a protects against myocardial fibrosis and modulates electrical repolarization without affecting hypertrophy in pressure-overloaded adult hearts. *Circ Res*. 2010;106(1):166-75.
15. Kloosterman WP, Steiner FA, Berezikov E, de Bruijn E, van de Belt J, Verheul M, et al. Cloning and expression of new microRNAs from zebrafish. *Nucleic Acids Res*. 2006;34(9):2558-69.
16. Callis TE, Pandya K, Seok HY, Tang RH, Tatsuguchi M, Huang ZP, et al. MicroRNA-208a is a regulator of cardiac hypertrophy and conduction in mice. *J Clin Invest*. 2009;119(9):2772-86.
17. Wang GK, Zhu JQ, Zhang JT, Li Q, Li Y, He J, et al. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans. *Eur Heart J*. 2010;31(6):659-66.
18. Ji X, Takahashi R, Hiura Y, Hirokawa G, Fukushima Y, Iwai N. Plasma miR-208 as a biomarker of myocardial injury. *Clin Chem*. 2009;55(11):1944-9.
19. McCarthy JJ, Esser KA, Peterson CA, Dupont-Versteegden EE. Evidence of MyomiR network regulation of beta-myosin heavy chain gene expression during skeletal muscle atrophy. *Physiol Genomics*. 2009;39(3):219-26.
20. Kim HK, Lee YS, Sivaprasad U, Malhotra A, Dutta A. Muscle-specific microRNA miR-206 promotes muscle differentiation. *J Cell Biol*. 2006;174(5):677-87.
21. McKinsey TA, Olson EN. Toward transcriptional therapies for the failing heart: chemical screens to modulate genes. *J Clin Invest*. 2005;115(3):538-46.
22. Thum T, Galuppo P, Wolf C, Fiedler J, Kneitz S, van Laake LW, et al. MicroRNAs in the human heart: a clue to fetal gene reprogramming in heart failure. *Circulation*. 2007;116(3):258-67.
23. Elia L, Contu R, Quintavalle M, Varrone F, Chimenti C, Russo MA, et al. Reciprocal regulation of microRNA-1 and insulin-like growth factor-1 signal transduction cascade in cardiac and skeletal muscle in physiological and pathological conditions. *Circulation*. 2009;120(23):2377-85.
24. Carè A, Catalucci D, Felicetti F, Bonci D, Addario A, Gallo P, et al. MicroRNA-133 controls cardiac hypertrophy. *Nat Med*. 2007;13(5):613-8.
25. Cheng Y, Ji R, Yue J, Yang J, Liu X, Chen H, et al. MicroRNAs are aberrantly expressed in hypertrophic heart: do they play a role in cardiac hypertrophy? *Am J Pathol*. 2007;170(6):1831-40.
26. van Rooij E, Sutherland LB, Liu N, Williams AH, McAnally J, Gerard RD, et al. A signature pattern of stress-responsive microRNAs that can evoke cardiac hypertrophy and heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(48):18255-60.
27. Liu N, Bezprozvannaya S, Williams AH, Qi X, Richardson JA, Bassel-Duby R, et al. microRNA-133a regulates cardiomyocyte proliferation and suppresses smooth muscle gene expression in the heart. *Genes Dev*. 2008;22(23):3242-54.
28. da Costa Martins PA, De Windt LJ. miR-21: a miRaculous Socratic paradox. *Cardiovasc Res*. 2010;87(3):397-400.
29. Ikeda S, Kong SW, Lu J, Bisping E, Zhang H, Allen PD, et al. Altered microRNA expression in human heart disease. *Physiol Genomics*. 2007;31(3):367-73.
30. Sucharov C, Bristow MR, Port JD. miRNA expression in the failing human heart: functional correlates. *J Mol Cell Cardiol*. 2008;45(2):185-92.
31. Sanchez-Simon FM, Zhang XX, Loh HH, Law PY, Rodriguez RE. Morphine regulates dopaminergic neuron differentiation via miR-133b. *Mol Pharmacol*. 2010;78(5):935-42.
32. Cheng Y, Tan N, Yang J, Liu X, Cao X, He P, et al. A translational study of circulating cell-free microRNA-1 in acute myocardial infarction. *Clin Sci (Lond)*. 2010;119(2):87-95.
33. Ai J, Zhang R, Li Y, Pu J, Lu Y, Jiao J, et al. Circulating microRNA-1 as a potential novel biomarker for acute myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;391(1):73-7.
34. D'Alessandra Y, Devanna P, Limana F, Straino S, Di Carlo A, Brambilla PG, et al. Circulating microRNAs are new and sensitive biomarkers of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2010;31(22):2765-73.
35. Wang GK, Zhu JQ, Zhang JT, Li Q, Li Y, He J, et al. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans. *Eur Heart J*. 2010;31(6):659-66.
36. Adachi T, Nakanishi M, Otsuka Y, Nishimura K, Hirokawa G, Goto Y, et al. Plasma microRNA 499 as a biomarker of acute myocardial infarction. *Clin Chem*. 2010;56(7):1183-5.
37. Tijssen AJ, Creemers EE, Moerland PD, de Windt LJ, van der Wal AC, Kok WE, et al. MiR423-5p as a circulating biomarker for heart failure. *Circ Res*. 2010;106(6):1035-9.
38. Matkovich SJ, Van Booven DJ, Youker KA, Torre-Amione G, Diwan A, Eschenbacher WH, et al. Reciprocal regulation of myocardial microRNAs and messenger RNA in human cardiomyopathy and reversal of the microRNA signature by biomechanical support. *Circulation*. 2009;119(9):1263-71.
39. Krützfeldt J, Rajewsky N, Braich R, Rajeev KG, Tuschl T, Manoharan M, et al. Silencing of microRNAs in vivo with 'antagomirs'. *Nature*. 2005;438(7068):685-9.
40. Thum T, Gross C, Fiedler J, Fischer T, Kissler S, Bussen M, et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts. *Nature*. 2008;456(7224):980-4.
41. Montgomery RL, Hullinger TG, Semus HM, Dickinson BA, Seto AG, Lynch JM, et al. Therapeutic inhibition of miR-208a improves cardiac function and survival during heart failure. *Circulation*. 2011;124(14):1537-47.
42. van Rooij E, Sutherland LB, Qi X, Richardson JA, Hill J, Olson EN. Control of stress-dependent cardiac growth and gene expression by a microRNA. *Science*. 2007;316(5824):575-9.
43. Gregorevic P, Blankinship MJ, Allen JM, Crawford RW, Meuse L, Miller DG, et al. Systemic delivery of genes to striated muscles using adeno-associated viral vectors. *Nat Med*. 2004;10(8):828-34.
44. Suckau L, Fechner H, Chemaly E, Krohn S, Hadri L, Kocksämper J, et al. Long-term cardiac-targeted RNA interference for the treatment of heart failure restores cardiac function and reduces pathological hypertrophy. *Circulation*. 2009;119(9):1241-52.
45. Lee Y, Kim M, Han J, Yeom KH, Lee S, Baek SH, et al. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II. *EMBO J*. 2004;23(20):4051-60.
46. Shrutli K, Shrey K, Vibha R. MicroRNAs: tiny sequences with enormous potential. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;407(3):445-9.
47. Lund E, Güttinger S, Calado A, Dahlberg JE, Kutay U. Nuclear export of microRNA precursors. *Science*. 2004;303(5654):95-8.
48. Yi R, Qin Y, Macara IG, Cullen BR. Exportin-5 mediates the nuclear export of pre-microRNAs and short hairpin RNAs. *Genes Dev*. 2003;17(24):3011-6.
49. Hutvagner G, McLachlan J, Pasquinelli AE, Bálint E, Tuschl T, Zamore PD. A cellular function for the RNA-interference enzyme Dicer in the maturation of the let-7 small temporal RNA. *Science*. 2001;293(5531):834-8.

50. Lund E, Dahlberg JE. Substrate selectivity of exportin 5 and Dicer in the biogenesis of microRNAs. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2006;71:59-66.
51. Schwarz DS, Hutvagner G, Du T, Xu Z, Aronin N, Zamore PD. Asymmetry in the assembly of the RNAi enzyme complex. *Cell.* 2003;115(2):199-208.
52. Valencia-Sanchez MA, Liu J, Hannon CJ, Parker R. Control of translation and mRNA degradation by miRNAs and siRNAs. *Genes Dev.* 2006;20(5):515-24.
53. Fang Y, Shi C, Manduchi E, Civelek M, Davies PF. MicroRNA-10a regulation of proinflammatory phenotype in athero-susceptible endothelium in vivo and in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(30):13450-5.
54. Porrello ER, Johnson BA, Aurora AB, Simpson E, Nam YJ, Matkovich SJ, et al. MiR-15 family regulates postnatal mitotic arrest of cardiomyocytes. *Circ Res.* 2011;109(6):670-9.
55. Cimmino A, Calin GA, Fabbri M, Iorio MV, Ferracin M, Shimizu M, et al. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(39):13944-9.
56. Weber M, Baker MB, Moore JP, Searles CD. MiR-21 is induced in endothelial cells by shear stress and modulates apoptosis and eNOS activity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;393(4):643-8.
57. Wang M, Li W, Chang GQ, Ye CS, Ou JS, Li XX, et al. MicroRNA-21 regulates vascular smooth muscle cell function via targeting tropomyosin 1 in arteriosclerosis obliterans of lower extremities. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(9):2044-53.
58. Lagendijk AK, Goumans MJ, Burkhard SB, Bakkers J. MicroRNA-23 restricts cardiac valve formation by inhibiting Has2 and extracellular hyaluronic acid production. *Circ Res.* 2011;109(6):649-57.
59. Lin Z, Murtaza I, Wang K, Jiao J, Gao J, Li PF. miR-23a functions downstream of NFATc3 to regulate cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(29):12103-8.
60. Luo Z, Xiao Q, Wang W, Xu Q. 6 Differentiation of human embryonic stem cells towards the endothelial lineage involves microRNAs. *Heart.* 2011;97(20):e7.
61. Nishi H, Ono K, Horie T, Nagao K, Kinoshita M, Kuwabara Y, et al. MicroRNA-27a regulates beta cardiac myosin heavy chain gene expression by targeting thyroid hormone receptor beta1 in neonatal rat ventricular myocytes. *Mol Cell Biol.* 2011;31(4):744-55.
62. Wang J, Song Y, Zhang Y, Xiao H, Sun Q, Hou N, et al. Cardiomyocyte overexpression of miR-27b induces cardiac hypertrophy and dysfunction in mice. *Cell Res.* 2011 Aug 16. [Epub ahead of print].
63. Zhao T, Li J, Chen AF. MicroRNA-34a induces endothelial progenitor cell senescence and impedes its angiogenesis via suppressing silent information regulator 1. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;299(1):E110-6.
64. Bonauer A, Carmona G, Iwasaki M, Mione M, Koyanagi M, Fischer A, et al. MicroRNA-92a controls angiogenesis and functional recovery of ischemic tissues in mice. *Science.* 2009;324(5935):1710-3.
65. Smits M, Mir SE, Nilsson RJ, van der Stoop PM, Niers JM, Marquez VE, et al. Down-regulation of miR-101 in endothelial cells promotes blood vessel formation through reduced repression of EZH2. *PLoS One.* 2011;6(1):e16282.
66. Kulshreshtha R, Ferracin M, Wojcik SE, Garzon R, Alder H, Agosto-Perez FJ, et al. A microRNA signature of hypoxia. *Mol Cell Biol.* 2007;27(5):1859-67.
67. Li D, Yang P, Xiong Q, Song X, Yang X, Liu L, et al. MicroRNA-125a/b-5p inhibits endothelin-1 expression in vascular endothelial cells. *J Hypertens.* 2010;28(8):1646-54.
68. Kim GH, Samant SA, Earley JU, Svensson EC. Translational control of FOG-2 expression in cardiomyocytes by MicroRNA-130a. *PLoS One.* 2009;4(7):e6161.
69. Katare R, Riu F, Mitchell K, Gubernator M, Campagnolo P, Cui Y, et al. Transplantation of human pericyte progenitor cells improves the repair of infarcted heart through activation of an angiogenic program involving Micro-RNA-132. *Circ Res.* 2011;109(8):894-906.
70. Cordes KR, Sheehy NT, White MP, Berry EC, Morton SU, Muth AN, et al. miR-145 and miR-143 regulate smooth muscle cell fate and plasticity. *Nature.* 2009;460(7256):705-10.
71. Li QJ, Chau J, Ebert PJ, Sylvester C, Min H, Liu G, et al. miR-181a is an intrinsic modulator of T cell sensitivity and selection. *Cell.* 2007;129(1):147-61.
72. Song XW, Li Q, Lin L, Wang XC, Li DF, Wang GK, et al. MicroRNAs are dynamically regulated in hypertrophic hearts, and miR-199a is essential for the maintenance of cell size in cardiomyocytes. *J Cell Physiol.* 2010;225(2):437-43.
73. Li Y, Song YH, Li F, Yang T, Lu YW, Geng YJ. MicroRNA-221 regulates high glucose-induced endothelial dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;381(1):81-3.
74. Poliseno L, Tuccoli A, Mariani L, Evangelista M, Citti L, Woods K, et al. MicroRNAs modulate the angiogenic properties of HUVECs. *Blood.* 2006;108(9):3068-71.
75. Liu X, Cheng Y, Zhang S, Lin Y, Yang J, Zhang C. A necessary role of miR-221 and miR-222 in vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal hyperplasia. *Circ Res.* 2009;104(4):476-87.
76. Zhu N, Zhang D, Chen S, Liu X, Lin L, Huang X, et al. Endothelial enriched microRNAs regulate angiotensin II-induced endothelial inflammation and migration. *Atherosclerosis.* 2011;215(2):286-93.
77. Ren XP, Wu J, Wang X, Sartor MA, Qian J, Jones K, et al. MicroRNA-320 is involved in the regulation of cardiac ischemia/reperfusion injury by targeting heat-shock protein 20. *Circulation.* 2009;119(17):2357-66.
78. Zhang X, Wang X, Zhu H, Zhu C, Wang Y, Pu WT, et al. Synergistic effects of the GATA-4-mediated miR-144/451 cluster in protection against simulated ischemia/reperfusion-induced cardiomyocyte death. *J Mol Cell Cardiol.* 2010;49(5):841-50.