

## Editorial

## Valor diagnóstico y terapéutico de los microARN en patología cardiovascular: ¿una realidad en la clínica?



## Diagnostic and therapeutic potential of miRNAs in cardiovascular disease: a clinical reality?

Raquel López-Gálvez<sup>a,b</sup>, Vanessa Roldán<sup>c</sup> y Francisco Marín<sup>a,b,\*</sup><sup>a</sup>Departamento de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Universidad de Murcia, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca), Murcia, España<sup>b</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España<sup>c</sup>Departamento de Hematología y Oncología Clínica, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Universidad de Murcia, Murcia, España

Historia del artículo:

On-line el 30 de mayo de 2022

En 2023 se cumplirán 30 años del descubrimiento del primer microARN: el lin-4. Los microARN son ARN cortos (~22 nucleótidos) y no codificantes, muy conservados y unicatenarios, que influyen en multitud de procesos biológicos. Cada microARN puede regular un gran número de genes diana inhibiendo la traducción del ARN mensajero o induciendo su degradación<sup>1</sup>. Desde su primera descripción, se han descubierto cientos de microARN con funciones clave en la regulación génica.

La atención dedicada a los microARN como biomarcadores diagnósticos ha aumentado en los últimos años debido a los indicios hallados de su posible función en la patogénesis de enfermedades neurológicas, oncológicas y cardiovasculares. Se sabe que tanto la sobreexpresión como la subexpresión de los microARN contribuyen a la aparición de enfermedades cardiovasculares como la fibrilación auricular (FA)<sup>2</sup>. No obstante, los mecanismos causantes de la FA son muy complejos y hay varios factores de riesgo implicados en esta arritmia, muchos de ellos modificables. Aún quedan cuestiones por investigar sobre la FA, por lo que es esencial realizar nuevas aportaciones que arrojen luz sobre nuevos factores de riesgo, distintos de los tradicionales, y su influencia en la FA para mejorar los tratamientos y los resultados.

Varias funciones indican que los microARN participan en la fisiopatología de la FA regulando los mecanismos de remodelación, como la remodelación eléctrica, estructural y nerviosa autonómica, las fluctuaciones de la concentración de calcio (Ca<sup>2+</sup>) y la inflamación<sup>3</sup>. No obstante, su uso como biomarcador en el diagnóstico y el pronóstico de la FA sigue siendo cuestionable.

Uno de los microARN más estudiados en la FA es el miR-1. Se expresa en los músculos cardíaco y esquelético y se relaciona con la remodelación eléctrica al disminuir la concentración intracelular de iones de calcio y aumentar el riesgo de aparición de arritmias cardíacas<sup>4</sup>. Además, lo que revela su carácter inespecífico, en muchos estudios también se ha demostrado que las concentraciones anómalas de miR-1 desempeñan un papel importante en el

inicio, el desarrollo y la metástasis de cánceres como los de pulmón, hígado, colorrectal, páncreas, meduloblastoma, gástrico y de próstata<sup>5</sup>. Otros microARN funcionales implicados en la FA son el miR-328, que también interviene en la remodelación eléctrica a través de la orientación de los genes de los canales de Ca<sup>2+</sup> de tipo L<sup>6</sup>, y el miR-21, cuya sobreexpresión se ha señalado que potencia la señalización de la vía de la proteincinasa activada por mitógenos en los fibroblastos cardíacos, lo que lleva a su proliferación y da lugar a fibrosis y remodelación cardíaca<sup>7</sup>.

En un artículo recientemente publicado en *Revista Española de Cardiología*, Benito et al.<sup>8</sup> presentan los resultados de una cohorte prospectiva de 64 pacientes divididos en 2 grupos con seguimiento a los 6 y los 12 meses. El primer grupo lo conformaban pacientes con ictus criptogénico (ICr) y ritmo sinusal (RS) (n = 36), mientras que el segundo estaba formado por pacientes con ICr y FA (n = 28). Los autores seleccionaron a 9 pacientes de cada grupo e incluyeron otro nuevo grupo de 9 pacientes con ictus cardioembólico (ICE) y FA como guía para la selección de microARN. En un inicio los autores determinaron 854 microARN en plasma, de los cuales finalmente seleccionaron 16 debido a las diferencias significativas entre los grupos 1 y 2. A continuación, se seleccionaron 8 microARN como candidatos posibles por su expresión diferencial entre los pacientes con ICr-FA y los pacientes con ICE-FA, comparados con los controles, y 5 de estos (miR-744-5p, miR-1-3p, miR-377-3p, miR-425-5p y miR-19b-3p) también fueron considerablemente distintos entre los pacientes con ICr-RS y aquellos con ICE-FA. Por lo tanto, los autores los propusieron como posibles indicadores de un medio predisponente a FA. Por último, solo la concentración plasmática de miR-1-3p se mantuvo considerablemente alta en los pacientes con ICr-FA en comparación con aquellos con ICr-RS (aumento de 2,81 veces; p = 0,014). De ahí que los investigadores relacionaran la posible implicación del miRNA-1-3p en los pacientes con ICr y FA<sup>8</sup>. Se trata de un estudio interesante basado en un análisis no dirigido de los microARN en una serie de pacientes seleccionados que descubre nuevos microARN con posible implicación en la FA.

Sin embargo, todavía hay algunas cuestiones controvertidas. Hay evidencias anteriores que demuestran que el miRNA-1-3p está involucrado en la miocardiopatía arritmogénica, pero también que está desregulado en los cánceres de vejiga<sup>9</sup>, pulmón<sup>10</sup> y próstata<sup>11</sup>. En un artículo reciente<sup>12</sup> se demostró que el miR-425-5p, uno de

## VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.11.032>

\* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Ctra. Madrid-Cartagena s/n, 30120 El Palmar, Murcia, España.

Correo electrónicos: [fcomarino@hotmail.com](mailto:fcomarino@hotmail.com), [fr.marin@um.es](mailto:fr.marin@um.es) (F. Marín).<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2022.02.019>0300-8932/© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

los microARN en el que Benito et al.<sup>8</sup> detectaron diferencias entre los pacientes con ICE-FA y aquellos con ICr-RS, disminuía en el plasma y el tejido auricular de los pacientes con FA. Por lo tanto, se requieren más estudios para dilucidar la función de estos microARN en la fisiopatología de la FA.

Por consiguiente, la pregunta pendiente es: ¿cómo se traduce esta información en la práctica clínica diaria? A la hora de evaluar los microARN aparecen algunos obstáculos, a menudo difíciles de superar. El tiempo necesario para obtener resultados de la secuenciación de los microARN y la capacidad de tratar datos relacionados con aproximadamente 900 microARN, tal como determinaron Benito et al.<sup>8</sup>, son factores que dificultan la validación de este tipo de cribado como práctica estándar. Además, el tratamiento de la FA incluye tomar decisiones en clínicas a veces muy saturadas y con recursos limitados. Por ejemplo, la mayoría de los pacientes con FA requerirán anticoagulantes orales para prevenir el ictus, y esta decisión, en particular en el ámbito de la prevención secundaria, debería tomarse cuanto antes para evitar la posible exposición a un mayor riesgo de tromboembolia. Por lo tanto, la utilidad de los microARN en este contexto es como mínimo limitada.

Puesto que la FA es la arritmia más frecuente en todo el mundo, la falta de disponibilidad de un análisis con microARN y del equipo necesario significa que no se puede usar de manera generalizada ni se puede implementar en hospitales pequeños, centros de atención primaria, instituciones sanitarias aisladas o países con menores recursos, lo que constituye un sesgo importante en el diagnóstico. También debe abordarse la clara limitación de una única determinación. Por último, están el alto coste para el sistema sanitario y las variabilidades interanalítica e intraanalítica, lo que dificulta utilizar los microARN en la práctica clínica diaria.

Los mecanismos involucrados en la FA tienen que considerarse junto con otros factores de riesgo como la obesidad, la hipertensión, la diabetes, la apnea del sueño y el estado de inflamación sistémica, que a su vez determinan un mayor sustrato de FA<sup>13</sup>. El tratamiento de la FA ha evolucionado notablemente en los últimos años y se ha convertido en un tratamiento holístico y más integrado que estudia los factores de riesgo cardiovascular modificables y la comorbilidad como parte de la estrategia *Atrial Fibrillation Better Care*<sup>14</sup>, estrategia que se ha incluido en la guía de la Sociedad Europea de Cardiología de 2020 sobre FA<sup>15</sup> y conlleva una reducción notable del riesgo de resultados adversos.

Se considera que centrarse en los factores de riesgo modificables es fundamental para tratar la FA, lo que se traduce directamente en un menor riesgo de primera aparición de FA, de recurrencia de esta y de peores resultados clínicos, mientras que los microARN son un marcador genético que no se puede modificar. En resumen, los microARN son biomarcadores prometedores, pero aún queda lejos su aplicación clínica sistemática. Saber más sobre cómo se integran los microARN en la enfermedad cardíaca es un requisito fundamental para su desarrollo como posibles dianas terapéuticas.

## FINANCIACIÓN

Este trabajo fue financiado por el Ministerio de Economía, Industria y Competitividad de España, a través del Instituto de Salud Carlos III tras la revisión de expertos independientes (beca de investigación P117/01375 cofinanciada por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional) y el grupo CB16/11/00385 de CIBERCV.

## CONFLICTO DE INTERESES

F. Marín ha recibido honorarios por asesoramiento y conferencias de Boehringer Ingelheim y financiación por asistencia a reuniones o viajes de Esteve y ha participado en el consejo de control de seguridad de los datos o consejo asesor de AFNET. V. Roldán ha recibido honorarios por conferencias de Pfizer-BMS, Rovi y Boehringer Ingelheim y ha participado en un consejo de control de seguridad de los datos o consejo asesor de Daiichi-Sankyo. R. López-Gálvez declara que no tiene ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bagga S, Bracht J, Hunter S, et al. Regulation by let-7 and lin-4 miRNAs results in target mRNA degradation. *Cell*. 2005;122:553-563.
2. Xu X, Zhao Z, Li G. The Therapeutic Potential of MicroRNAs in Atrial Fibrillation. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:3053520.
3. van den Berg NWE, Kawasaki M, Berger WR, et al. MicroRNAs in Atrial Fibrillation: from Expression Signatures to Functional Implications. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31:345-365.
4. Li J, Dong X, Wang Z, Wu J. MicroRNA-1 in Cardiac Diseases and Cancers. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2014;18:359-363.
5. Khan P, Ebenezzer NS, Siddiqui JA, et al. MicroRNA-1: Diverse role of a small player in multiple cancers. *Semin Cell Dev Biol*. 2021. S1084-9521(21)00129-4.
6. Lu Y, Zhang Y, Wang N, et al. MicroRNA-328 contributes to adverse electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation*. 2010;122:2378-2387.
7. Adam O, Lohfelm B, Thum T, et al. Role of miR-21 in the pathogenesis of atrial fibrosis. *Basic Res Cardiol*. 2012;107:278.
8. Benito B, Garcia-Elias A, Ois A, et al. Plasma levels of miRNA-1-3p are associated with subclinical atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *Rev Esp Cardiol*. 2022. <http://doi.org/10.1016/j.rec.2021.12.001>.
9. Zhang J, Wang L, Mao S, et al. miR-1-3p Contributes to Cell Proliferation and Invasion by Targeting Glutaminase in Bladder Cancer Cells. *Cell Physiol Biochem*. 2018;51:513-527.
10. Roman-Canal B, Moiola CP, Gatiús S, et al. EV-associated miRNAs from pleural lavage as potential diagnostic biomarkers in lung cancer. *Sci Rep*. 2019;9:15057.
11. Li SM, Wu HL, Yu X, et al. The putative tumour suppressor miR-1-3p modulates prostate cancer cell aggressiveness by repressing E2F5 and PPTK1. *J Exp Clin Cancer Res*. 2018;37:219.
12. Wei F, Ren W, Zhang X, Wu P, Fan J. miR-425-5p is negatively associated with atrial fibrosis and promotes atrial remodeling by targeting CREB1 in atrial fibrillation. *J Cardiol*. 2022;79:202-210.
13. Lau DH, Nattel S, Kalman JM, Sanders P. Modifiable Risk Factors and Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2017;136:583-596.
14. Lip GYH. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14:627-628.
15. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42:373-498.