

Valiação dos MicroRNAs na Apneia Obstrutiva do Sono: Implicações para a Criação de Biomarcadores e para o Risco Cardiovascular

LUNARA DA SILVA FREITAS

Orientador: Prof. Dr. Luciano Ferreira Drager
Programa de Cardiologia

RESUMO

Freitas LS. *Avaliação dos microRNAs na apneia obstrutiva do sono: implicações para a criação de biomarcadores e para o risco cardiovascular [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.*

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é uma condição clínica muito comum, embora frequentemente subdiagnosticada na prática clínica. Este distúrbio respiratório do sono está associado de forma independente a um aumento na morbidade e mortalidade cardiovascular. No entanto, os mecanismos deste risco cardiovascular aumentado não estão completamente esclarecidos e a susceptibilidade aos desfechos cardiovasculares pode variar entre os pacientes com AOS. Neste contexto, é necessário explorar potenciais biomarcadores que podem contribuir para o entendimento de mecanismos e potencialmente ajudar na estratificação de risco dos pacientes com AOS. Recentemente, os microRNAs (miRNAs), fitas simples de cerca de 22 nucleotídeos de RNA não codificantes que regulam pós-transcricionalmente a expressão de genes-alvos, foram descritos como potenciais biomarcadores para diversas condições clínicas. Múltiplos estudos têm demonstrado que existe a participação de miRNAs na regulação de processos como hipóxia, inflamação, angiogênese, lesão miocárdica, entre outros, que podem ter implicações para a AOS. Entretanto, estudos avaliando o perfil dos miRNAs em pacientes com AOS são escassos. O objetivo deste estudo foi o de avaliar o perfil de expressão dos miRNAs em pacientes com AOS comparando com os dados obtidos de participantes sem AOS (controle) pareados para idade, sexo e índice de massa corpórea (IMC). Excluímos pacientes com diabetes mellitus, hipertensão arterial,

insuficiência cardíaca, doença renal crônica, fisicamente ativos, tabagistas, com histórico de alcoolismo, câncer prévio ou atual, outras doenças crônicas ou pacientes em uso de quaisquer medicações. Foram recrutados 48 indivíduos adultos do sexo masculino, sendo 6 controles (índice de apneia e hipopneia, IAH, <5 eventos/hora pela polissonografia noturna) e 42 pacientes com AOS divididos nos seguintes grupos: 12 com AOS leve (IAH entre 5 e 14,9 eventos/hora), 15 com AOS moderada (IAH entre 15 e 29,9 eventos/hora) e 15 com AOS grave (IAH >30 eventos/hora). Além da avaliação clínica que incluiu dados demográficos e antropométricos, avaliação da composição corporal por bioimpedância e medida da pressão arterial, avaliamos o perfil dos miRNAs em sangue total periférico em duas etapas: 1) microarray em uma subamostra de 3 indivíduos de cada grupo (com o objetivo de verificar de forma ampla o perfil e a diferença de expressão dos miRNAs entre os grupos); 2) validação dos achados na 1ª etapa com seleção de vários miRNAs que participam da regulação de vias de sinalização relacionadas à fisiopatologia da AOS por meio da reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-qPCR). Os participantes apresentaram idade mediana de 35 (31-41) anos e IMC médio de 30,7+3,6 kg/m². Não foram observadas diferenças entre os grupos quanto aos parâmetros antropométricos, medidas de composição corporal e pressão arterial. Na análise de microarray, identificamos 21 miRNAs diferentemente expressos, sendo 6 na comparação entre os grupos controle vs. AOS moderada (hsa-mir-122-5p, hsa-mir-939-5p, hsa-mir-4679, hsa-mir-224-3p, hsa-mir-485-5p, hsa-mir-3180); 12 na comparação entre controle vs. AOS grave (hsa-mir-503, hsa-mir-939-5p, hsa-mir-1254, hsa-mir-4253, hsa-mir-208a-3p, hsa-mir-320e, hsa-mir-552-3p, hsa-mir-1182, hsa-mir-3145-5p, hsa-mir-4451, hsa-mir-6510-5p, hsa-mir-6515-5p); e 4 na comparação entre AOS leve vs. grave (hsa-mir-302c-3p, hsa-mir-1265, hsa-mir-133a-5p, hsa-mir-559). Na análise da RT-qPCR, os miR-1254 e miR-320e apresentaram um gradual aumento na expressão em paralelo ao aumento da gravidade da AOS. Na análise de regressão linear, o miR-1254 foi independentemente associado com a raça negra ($\beta=-61,3$; EP=28,4; $p=0,03$) e a AOS grave ($\beta=69,8$; EP=29,3; $p=0,02$). O miR-320e foi independentemente associado com a raça amarela ($\beta=-60,03$; EP=30,16; $P=0,047$), o IMC ($\beta=-7,6$; EP=2,3; $p=0,003$) e a AOS grave ($\beta=75,2$;

EP=31,1; p=0,02). Em conclusão, a AOS grave está associada de forma independente com um aumento na expressão de miR- 1254 e miR320e circulantes em homens. Considerando que estes miRNAs estão envolvidos na insuficiência cardíaca como biomarcadores prognósticos (miR-1254), na isquemia/reperfusão miocárdica (miR-320e) e na proliferação celular em alguns tipos de câncer (miR-1254 e miR-320e), estes achados podem contribuir não somente para a criação de biomarcadores precoces na AOS, mas também para ajudar no entendimento de como a AOS pode contribuir para o desenvolvimento da doença cardiovascular e mesmo de outras condições clínicas como o câncer.

Descritores: microRNA; apneia obstrutiva do sono; biomarcadores; doenças cardiovasculares; hipóxia; regulação da expressão gênica