

RESUMO

A hipertrofia cardíaca é um dos principais mecanismos de adaptação do coração frente a uma sobrecarga de trabalho e pode advir de estímulos patológicos como a hipertensão arterial levando a um prejuízo funcional ou por estímulos fisiológicos como o treinamento físico que por outro lado, promove adaptações benéficas no coração. Na última década uma nova classe de moléculas, os miRNAs, vem sendo estudada como reguladores da expressão gênica em diversos tipos celulares, inclusive os cardiomiócitos. Entretanto, estudos sobre a participação de miRNAs nas adaptações induzidas pelo treinamento físico ainda são escassos. O presente trabalho teve como principal objetivo avaliar o efeito do treinamento físico aeróbio no perfil de expressão de miRNAs no coração de ratos espontaneamente hipertensos (SHR) bem como selecionar miRNAs com padrão alterado no SHR e revertido pelo treinamento físico e analisar seu papel funcional através de aplicativos de bioinformática. Os animais foram divididos em três grupos: ratos espontaneamente hipertensos sedentários (SHR-S), SHR treinados (SHR-T) e um grupo normotenso sedentário (WKY-S). O grupo SHR-T desempenhou um protocolo de treinamento de natação de 60 minutos, 5 vezes por semana durante 10 semanas e com um sobrecarga de 5% do peso corporal na cauda. Foram feitas análises hemodinâmicas (pressão arterial, PA e frequência cardíaca de repouso, FC), funcionais (capacidade física, consumo de oxigênio, ecocardiograma), bioquímicas a expressão de miRNAs (*microarray*, Real Time-PCR) e computacionais (predição de alvos e anotação de vias de sinalização). Os principais resultados foram: 1. A PA e FC reduziu no grupo SHR-T em relação aos animais sedentários; 2. A capacidade de tolerância ao esforço, VO_2 pico aumentou no grupo SHR-T; 3. Análise ecocardiográfica mostrou que a onda E, Onda A e razão E/A melhoram no grupo SHR-T. 4. Análise de *microarray* encontrou 6 diferentes padrões no perfil de expressão de miRNAs na comparação dos grupos WKY-S, SHR-S e SHR-T; 5. 6 miRNAs alterados no SHR-S tiveram sua expressão revertida no SHR-T (miR-1, 22, 27a, 27b, 29c e 451); 7. Análise bioinformática mostrou que esse grupo de miRNAs tem como alvo predito diversas vias de sinalização relacionados com o remodelamento cardíaco como MAPK, TGF-beta e Wnt, além de vias relacionadas com estrutura do citoesqueleto e metabolismo energético.

Em conclusão, nossos resultados sugerem que os miRNAs: 1, 22, 27a, 27b, 29c e 451 podem estar governando vias de sinalização celular envolvidas no processos de reversão do quadro patológico. Esse fato abre novas perspectivas a respeito da utilização dessas moléculas como forma de terapias.

Palavras-chave: Treinamento físico. MicroRNAs. Hipertrofia cardíaca

ABSTRACT

Cardiac hypertrophy is a major mechanism of adaptation of the heart by the increased workload and may result from pathological stimuli such as high blood pressure leading to functional impairment or by physiological stimuli such as physical training, that on other hand promotes beneficial adaptations on the heart. In the last decade a new class of molecules, miRNAs, has been studied as regulators of gene expression in different cell type, including cardiomyocytes. However, few studies have investigated the miRNAs involved in adaptations to physical training. This study aimed to evaluate the effect of aerobic exercise training on expression profiling of miRNAs in the heart of spontaneously hypertensive rats (SHR) as well as select miRNAs with altered pattern in SHR and reversed by physical training and analyze their functional role through bioinformatics applications. The animals were divided into 3 groups: sedentary hypertensive rats (SHR-S), trained SHR (SHR-T) and sedentary Wistar Kyoto rats (WKY-S). The SHR-T group performed a swimming training protocol of 60 minutes, 5 times a week for 10 weeks and with overload of 5% of body weight in the tail. We analyzed hemodynamic (blood pressure, BP and resting heart rate, HR), functional (physical capacity, oxygen consumption and echocardiogram), biochemical (microarray and Real Time-PCR to miRNAs) and computational (prediction of targets and annotation cell signaling pathways) parameters. The main findings were: 1. The BP and HR decreased in SHR-T group compared to the sedentary animals; 2. The exercise tolerance and peak VO₂ increased in SHR-T group; 3. Echocardiographic analysis showed that the E wave, A wave and E/A ratio improved in SHR-T group; 4. Microarray analysis found six different miRNAs expression profile in the comparison groups WKY-S, SHR-S and SHR-T; 5. Six miRNAs were altered in SHR-S and were reversed in the SHR-T (miR-1, 22, 27a, 27b, 29c and 451); 7. Bioinformatics analysis showed that this miRNA cluster has multiple predicted targets in signaling pathways related to cardiac remodeling as MAPK, Wnt and TGF-beta and others genes associate to cytoskeletal structure and energetic metabolism.

In conclusion, our results suggest that miRNAs: 1, 22, 27a, 27b, 29c and 451 can be controlling cell signaling pathways involved in the process of reversing the disease. These results open new perspectives on the use of these molecules as a therapeutic treatment.

Keywords: Physical training. MicroRNAs. Cardiac Hypertrophy.