

## RNA Não Codificante e Hipertrofia Cardíaca

### Long Non-Coding RNA CCAT2 and Pathological Cardiac Remodeling

Gustavo Augusto Ferreira Mota,<sup>1</sup> Mariana Gatto,<sup>1</sup> Claudia Maria Silva Cyrino,<sup>2</sup> Silvio Assis de Oliveira Júnior,<sup>3</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 Enfermagem, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP),<sup>2</sup> São Paulo, SP – Brasil

Instituto Integrado de Saúde, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS),<sup>3</sup> Campo Grande, MS – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: O Knockdown de LncRNA CCAT2 Alivia a Sobrecarga de Pressão ou a Hipertrofia Cardíaca Induzida por Ang II por Meio da Interrupção da Sinalização Wnt/ $\beta$ -catenina

Apesar de avanços na medicina cardiovascular, as doenças cardíacas constituem grave problema de saúde pública devido a sua grande prevalência, custos elevados e alta morbimortalidade.<sup>1</sup> Portanto, há necessidade de melhorar a compreensão sobre mecanismos moleculares envolvidos na fisiopatologia das doenças cardiovasculares.<sup>2</sup>

Após um estímulo agressor, o coração passa pelo processo de remodelação, inicialmente caracterizado por mudanças na expressão do genoma. As alterações levam a modificações moleculares, celulares e intersticiais que se manifestam clinicamente por variações no tamanho, forma e função do coração. A remodelação cardíaca é habitualmente acompanhada por ativação de sistemas neuro-hormonais. Em condições fisiológicas, o sistema renina-angiotensina desempenha papel fundamental na regulação da pressão arterial e equilíbrio hidro-eletrolítico. Entretanto, quando excessivamente ativado, induz efeitos deletérios ao coração, entre os quais se destacam a hipertrofia e morte miocitária e fibrose miocárdica intersticial.<sup>3</sup>

Os ácidos ribonucleicos (RNAs), responsáveis pela síntese proteica, são classificados em codificantes (mRNA) e não codificantes (ncRNAs). Os ncRNAs modulam os RNAs codificantes e podem ser subdivididos em longos (lncRNA) e curtos (miRNAs). Os lncRNAs têm sido arbitrariamente definidos como aqueles que apresentam mais que 200 nucleotídeos. Somente uma minoria dos lncRNAs tiveram seus mecanismos de atuação descritos na literatura.<sup>4,5</sup> O lncRNA CCAT2 foi primeiramente identificado como um oncogene no câncer colorretal; posteriormente, seu papel em outros tipos de câncer como o de pulmão foi relatado.<sup>6</sup> Poucos autores avaliaram sua função em doenças cardiovasculares.<sup>7</sup> A sinalização Wnt/ $\beta$ -catenina é necessária para o desenvolvimento e

sobrevida embrionária; sua excessiva ativação tem sido associada a fibrose miocárdica. Recentemente, foi sugerida a existência de uma via de sinalização celular envolvendo CCAT2/Wnt/ $\beta$ -catenina com papel na fisiopatologia da injúria miocitária pós-iskêmica.<sup>8</sup>

Na edição atual dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Zhang et al.<sup>9</sup> analisaram o envolvimento do lncRNA CCAT2 em dois modelos experimentais: células H9c2, que simulam modelo de cardiomiócitos isolados, tratadas com angiotensina II (AngII), e camundongos submetidos a estenose aórtica transversa. Neste estudo interessante, os autores verificaram que supressão da ação do CCAT2 atenuou alterações in vitro induzidas por Ang II e hipertrofia miocárdica induzida por sobrecarga pressórica. A redução do CCAT2 diminuiu a sinalização Wnt/ $\beta$ -catenina, e a suplementação de LiCl, agonista da sinalização Wnt/ $\beta$ -catenina, restaurou o efeito pró-hipertrofico. Adicionalmente, o inibidor do CCAT2 atenuou fibrose intersticial e a expressão de BNP, ANP e cadeia pesada de  $\beta$ -miosina, e melhorou o desempenho ventricular.

Hipertrofia cardíaca e deposição de colágeno intersticial são alterações que, frequentemente, precedem a disfunção ventricular. Os resultados do estudo sugerem que a via de sinalização CCAT2/Wnt/ $\beta$ -catenina tem papel importante no desenvolvimento de remodelação cardíaca patológica e que silenciamento de CCAT2 tem efeito protetor na injúria induzida por ativação do sistema renina-angiotensina ou sobrecarga pressórica. Terapêuticas experimentais com ncRNA podem ter como alvo outros ncRNAs ou RNAs mensageiro convencionais, apresentar seletividade superior à de medicamentos convencionais, e abordar vias de sinalização celular ainda inexploradas.<sup>10</sup> Portanto, estudos futuros podem auxiliar no esclarecimento do papel de lncRNAs no processo de remodelação cardíaca patológica.

### Palavras-chave

Sistema Renina-Angiotensina; Remodelação Ventricular; Doenças Cardiovasculares; Biologia de Sistemas

**Correspondência:** Gustavo Augusto Ferreira Mota •

Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho – Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, S/N. CEP 18618-687, Rubião Júnior, Botucatu, SP – Brasil

E-mail: gustavo.mota@unesp.br

Artigo recebido em 22/10/2024, revisado em 23/10/2024, aceito em 23/10/2024

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20240698>

## Referências

1. Martin SS, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. 2024 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data from the American Heart Association. *Circulation*. 2024;149(8):347-913. doi: 10.1161/CIR.0000000000001209.
2. Reitz CJ, Kuzmanov U, Gramolini AO. Multi-omic Analyses and Network Biology in Cardiovascular Disease. *Proteomics*. 2023;23(21-22):e2200289. doi: 10.1002/pmic.202200289.
3. Mota GAF, Souza SLB, Silva VL, Gatto M, Campos DHS, Sant'Ana PG, et al. Cardioprotection Generated by Aerobic Exercise Training is Not Related to the Proliferation of Cardiomyocytes and Angiotensin-(1-7) Levels in the Hearts of Rats with Supravalvar Aortic Stenosis. *Cell Physiol Biochem*. 2020;54(4):719-35. doi: 10.33594/0000000251.
4. Mattick JS, Amaral PP, Carninci P, Carpenter S, Chang HY, Chen LL, et al. Long Non-coding RNAs: Definitions, Functions, Challenges and Recommendations. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2023;24(6):430-47. doi: 10.1038/s41580-022-00566-8.
5. Mota GAF, Gatto M, Gregolin CS, Souza SLB, Okoshi MP. mRNA, miRNA, lncRNA, ceRNA: The Future of Cardiovascular Research? *Arq Bras Cardiol*. 2023;120(4):e20230209. doi: 10.36660/abc.20230209.
6. Xin Y, Li Z, Zheng H, Chan MTV, Wu WKK. CCAT2: A Novel Oncogenic Long Non-coding RNA in Human Cancers. *Cell Prolif*. 2017;50(3):e12342. doi: 10.1111/cpr.12342.
7. Zhang M, Xu B, Li W, Yu B, Peng H, Gui F, et al. lncRNA CCAT2 Protects Against Cardiomyocyte Injury after Myocardial Ischemia/Reperfusion by Regulating BMI1 Expression. *Int Heart J*. 2024;65(2):279-91. doi: 10.1536/ihj.23-569.
8. Yuan M, Shi H, Wang B, Cai J, Yu W, Wang W, et al. Targeting SOCS2 Alleviates Myocardial Fibrosis by Reducing Nuclear Translocation of  $\beta$ -catenin. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2024;1871(7):119804. doi: 10.1016/j.bbamcr.2024.119804.
9. Zhang X, Chen Z, Zhang N, Yu B, Li W, Zhang M, et al. O Knockdown de lncRNA CCAT2 Alivia a Sobrecarga de Pressão ou a Hipertrofia Cardíaca Induzida por Ang II por Meio da Interrupção da Sinalização Wnt/ $\beta$ -catenina. *Arq Bras Cardiol*. 2024; 121(10):e20240181. doi: <https://doi.org/10.36660/abc.20240181>.
10. Paterek A, Załęska-Kocięcka M, Surzykiewicz M, Wojdyńska Z, Leszek P, Mączewski M. Non-coding RNA Therapeutics in the Treatment of Heart Failure. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2024;10(4):353-60. doi: 10.1093/ehjcvp/pvae027.

