

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE

„GEORGE EMIL PALADE” DIN ÎRUGU MUREȘ

ȘCOALA DE STUDII DOCTORALE

Noi direcții în fibrilația atrială și îmbătrânirea cardiacă: de la model experimental la identificarea biomarkerilor

Rezumat

TÂRGU MUREȘ 2026



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ,
FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE
„GEORGE EMIL PALADE”
DIN TÂRGU MUREȘ

Introducere: Fibrilația atrială (FA) este cea mai frecventă tulburare de ritm cardiac la nivel global și constituie o problemă majoră de sănătate publică prin impactul său asupra morbidității, mortalității și costurilor sistemelor de sănătate. Apariția și progresia FA sunt rezultatul unui proces complex de remodelare atrială structurală, electrică, autonomă și moleculară, influențat de numeroși factori de risc și de modificările asociate îmbătrânirii. Deși progresele din ultimele decenii au contribuit la o mai bună înțelegere a fiziopatologiei FA, numeroase mecanisme implicate în FA rămân incomplet elucidate.

În acest context, modelele experimentale de FA reprezintă instrumente esențiale pentru investigarea mecanismelor fiziopatologice ale aritmiei. Comparativ cu studiile clinice, acestea permit reproducerea controlată a condițiilor care favorizează apariția FA, facilitând analiza detaliată a modificărilor implicate în susceptibilitatea la aritmie. În paralel, identificarea unor biomarkeri moleculari capabili să reflecte modificările precoce ale substratului atrial reprezintă o direcție importantă de cercetare. MicroARN-urile, molecule ARN mici non-codante implicate în reglarea expresiei genice, au atras un interes considerabil datorită rolului lor în procesele de remodelare cardiacă și a posibilității de a fi detectate atât la nivel tisular, cât și în circulația periferică. Astfel, analiza expresiei microARN-urilor ar putea contribui la o mai bună înțelegere a mecanismelor implicate în FA, dar și la dezvoltarea unor noi strategii pentru diagnosticul precoce, predicția riscului și identificarea unor potențiale ținte terapeutice.

Obiective: Obiectivele acestui studiu a fost investigarea mecanismelor implicate în susceptibilitatea la FA și identificarea unor biomarkeri diagnostici și predictivi pentru FA prin utilizarea unor modele experimentale relevante. În acest sens, s-a urmărit dezvoltarea și caracterizarea unui model experimental de FA, evaluarea remodelării autonome și a expresiei genelor asociate aritmiei, precum și identificarea profilului de expresie al microARN-urilor atriale și circulante implicate în FA și în procesele de îmbătrânire cardiacă. Prin aceste abordări, studiul și-a propus să contribuie la o mai bună înțelegere a mecanismelor fiziopatologice ale aritmiei și la identificarea unor potențiali biomarkeri sau ținte terapeutice.

Material și metodă: Pentru dezvoltarea și caracterizarea modelului de FA spontană indusă prin stimulare electrică transesofagiană programată la șobolan s-au utilizat 12 șobolani Wistar masculi adulți. Determinarea modificărilor microARN-urilor cu potențială utilitate ca biomarkeri diagnostici și/sau predictivi ai FA a fost realizată utilizând treizeci și unu de șobolani masculi spontan hipertensivi (SHR) și normotensivi Wistar-Kyoto (WKY). Toți șobolanii incluși în studiu au fost implantați cu dispozitive de radiotelemetrie ECG în vederea determinării evenimentelor aritmice și a analizei variabilității ritmului cardiac (HRV) în domeniul temporal și frecvențial. În cadrul modelului experimental de FA au fost analizate, de asemenea, nivelurile de expresie ale ARN-ului pentru canalele nucleotidice ciclice activate de hiperpolarizare (Hcn1, Hcn2 și Hcn4) și ale genei homeodomeniu asemănător perechilor 2 (Pitx2). În paralel, pentru evaluarea profilului de expresie al microARN-urilor atriale și circulante asociate FA și proceselor de îmbătrânire cardiacă, la toți șobolanii SHR și WKY au fost recoltate probe de sânge și țesut atrial.

Rezultate: Stimularea electrică atrială transesofagiană a indus FA la șobolani în absența unor factori adjuvanți, episoadele aritmice fiind observate exclusiv la animalele stimulate. Mai

mult, stimularea atrială pe termen lung a determinat apariția episoadelor de FA spontană la șobolanii stimulați comparativ cu cei nestimulați ($p < 0,05$). La animalele stimulate s-a observat o creștere progresivă a modulării parasimpatice cardiace, evidențiată prin creșterea parametrului SDNN ($p < 0,01$). Analiza expresiei genice a arătat o creștere a expresiei ARN pentru Hcn4 la nivelul atriului stâng ($p = 0,03$) și o scădere a expresiei genei Pitx2 ($p = 0,02$).

În paralel, la șobolanii SHR s-au observat episoade spontane de FA, iar expresia atrială a miR-328 a crescut progresiv odată cu vârsta ($p < 0,0001$) și s-a corelat pozitiv atât cu nivelurile circulante ale acestui microARN, cât și cu numărul episoadelor spontane de FA (ambele $p < 0,01$). De asemenea, șobolanii SHR au avut niveluri atriale mai crescute de miR-203 și niveluri mai scăzute de miR-150, miR-99b-5p, miR-29a și miR-30e comparativ cu animalele WKY (toate $p < 0,05$). În ceea ce privește îmbătrânirea cardiovasculară, nivelul atrial al miR-203 a scăzut progresiv odată cu vârsta ($p = 0,03$), în timp ce nivelul atrial al miR-30e a crescut după vârsta adultă ($p = 0,01$), modificări care nu au fost observate în sânge. În contrast, nivelul circulant al miR-106b a prezentat o scădere progresivă odată cu înaintarea în vârstă ($p = 0,02$).

Concluzii: Creșterea constantă a prevalenței FA, în special în contextul îmbătrânirii populației, subliniază necesitatea unei mai bune înțelegeri a mecanismelor implicate în inițierea și menținerea aritmiei, precum și necesitatea identificării biomarkerilor. Rezultatele prezentului studiu evidențiază importanța integrării modelelor experimentale cu analiza biomarkerilor moleculari pentru evaluarea FA. Modelul experimental de FA indusă prin stimulare electrică atrială transesofagiană pe termen lung s-a dovedit capabil să reproducă apariția episoadelor de FA spontană, oferind astfel un instrument valoros pentru studierea aritmiei.

Datele obținute sugerează că stimularea atrială cronică determină atât remodelare autonomă, caracterizată prin creșterea tonusului vagal, cât și remodelare moleculară la nivel atrial, evidențiată prin creșterea expresiei Hcn4 și scăderea expresiei Pitx2. Persistența episoadelor de FA chiar și după încetarea stimulării electrice susține ipoteza existenței unui substrat aritmogen stabil, capabil să întrețină aritmia independent de stimulul inițial.

Analiza expresiei microARN-urilor a evidențiat mai multe molecule cu potențial rol de biomarkeri ai FA. Nivelurile atriale ale miR-150, miR-99b-5p, miR-29a, miR-30e și miR-203 s-au asociat cu prezența episoadelor de FA, sugerând utilitatea lor în diagnosticul aritmiei, cel puțin la pacienții de la care țesutul atrial poate fi obținut. MiR-328 s-a remarcat prin creșterea semnificativă a nivelurilor atât la nivel atrial, cât și circulant la animalele aritmice, indicând faptul că acest microARN ar putea reprezenta un biomarker promițător atât pentru diagnosticul, cât și pentru predicția FA. În ceea ce privește îmbătrânirea cardiacă, modificările expresiei miR-203 și miR-30e la nivel atrial sugerează implicarea acestora în procesele de remodelare asociate vârstei.

În ansamblu, rezultatele acestui studiu evidențiază atât utilitatea unui nou model experimental pentru investigarea FA, cât și potențialul unor microARN-uri de a servi drept biomarkeri ai susceptibilității la aritmie. Transpunerea acestor descoperiri în practica clinică necesită studii suplimentare pe cohorte extinse de pacienți pentru validarea biomarkerilor identificați.