



## 5008-2. LAS VÍAS WNT, HIPPO Y ADIPOGÉNESIS, TAMBIÉN ALTERADAS EN GRASA EPICÁRDICA DE PACIENTES CON MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA A TRAVÉS DE LA DISREGULACIÓN DE MIRNA

Aitana Braza-Boils<sup>1</sup>, Julia Martínez-Solé<sup>2</sup>, Pilar Molina<sup>3</sup>, Juan Giner<sup>3</sup>, Izaskun Morillo<sup>4</sup>, Elena Martos-Albero<sup>4</sup>, Yolanda Abellán Pinar<sup>3</sup>, Jennifer Sancho<sup>3</sup>, Cristian Soto-Moh<sup>5</sup>, Jorge Sanz-Sánchez<sup>6</sup>, Luis Martínez-Dolz<sup>7</sup> y Esther Zorio<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Grupo Acreditado CaFaMuSME. Fundación para la Investigación del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, CIBERCV, ISCIII Valencia. <sup>2</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Fe, Valencia. <sup>3</sup>Instituto de Medicina Legal y Forense, Grupo Acreditado CaFaMuSME, Fundación para la Investigación del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. <sup>4</sup>Grupo Acreditado CaFaMuSME, Fundación para la Investigación del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. <sup>5</sup>Grupo Acreditado CaFaMuSME, Fundación para la Investigación del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Instituto de Medicina Legal y Forense, Valencia. <sup>6</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Fe, Grupo Acreditado CaFaMuSME, Fundación para la Investigación del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. <sup>7</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Fe, CIBERCV, ISCIII, Valencia. <sup>8</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Fe, Grupo CaFaMuSME. Fundación para la Investigación del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, CIBERCV, ISCIII, Valencia.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** La miocardiopatía arritmogénica (MCA, ORPHA#247) se caracteriza por la sustitución fibroadiposa del miocardio que puede producir arritmias ventriculares letales. La grasa epicárdica (GE), adyacente al miocardio, posee funciones endocrinas y paracrinas mediante la liberación de citocinas, adipocinas y microRNA (miRNA). Nuestro objetivo fue evaluar el perfil de expresión de miRNA en la GE de fallecidos por muerte súbita (MS) por MCA.

**Métodos:** Secuenciamos los RNA pequeños presentes en la GE de 12 fallecidos por MCA (14 muestras de GE-VI y 12 GE-VD) y 13 fallecidos por MS por causa no cardíaca-contróles (14 muestras de GE-VI y 10 GE-VD) con small RNA Seq (Illumina). Las diferencias entre grupos se analizaron mediante los modelos estadísticos Limma, Limma Voom y EdgeR (Epidisease SL). Distintos enriquecimientos funcionales identificaron las vías alteradas según los miRNA seleccionados.

**Resultados:** Se identificaron 51 miRNA disregulados entre muestras de controles y pacientes y 5 miRNA entre GE de ventrículos afectados de pacientes y sus contralaterales libres de afectación macro/microscópica. El enriquecimiento funcional mediante GO ORA identificó las vías «señalización intercelular mediada por Wnt» y «vía Wnt» como las más afectadas por la alteración de los niveles de los miRNA en GE-MCA, tanto los sobreexpresados como los infraexpresados. Adicionalmente, el KEGG priorizó «vías reguladoras de células madre pluripotenciales» y las vías «Wnt» e «Hippo». El estudio *in silico* de las dianas de los miRNA afectados en GE-MCA mostraron que 19 estaban implicados en la regulación de Wnt, 15 de TGF $\beta$ , 13 de SIRT-1 y 3 de Hippo. Es importante destacar que 18 estaban implicados en la regulación de más de 2 vías implicadas en la fisiopatología de la MCA.

**Conclusiones:** Existe una disregulación global de miRNA en GE de pacientes con MCA independientemente de la afectación del ventrículo subyacente. Al igual que lo descrito en miocardio, la alteración de los miRNA se relaciona con las principales vías afectadas en la patogénesis de la MCA como son Wnt, Hippo,

adipogénesis (SIRT-1) y TGF?. Serán necesarios estudios *in vitro* funcionales para corroborar la implicación de dichos miRNA de GE en el desarrollo de la MCA para establecer a este tejido como nueva diana terapéutica de la MCA.

PI18/01582; PT17/0015/0043; CB16-11-00261, Memorial Nacho Barberá.