



6001-20. LA FALTA DE FUNCIÓN DE PITX2 EN EL MIOCARDIO AURICULAR PROVOCA UN REMODELADO ESTRUCTURAL Y ELECTROFISIOLÓGICO PROCLIVE A DESARROLLAR PROCESOS ARRITMOGÉNICOS

Ana María Chinchilla Ruiz, Houria Daimi, Ricardo Caballero Collado, Eva Delpón Mosquera, Juan Tamargo Menéndez, Juan M. Cinca Cusculola, Leif Hove-Madsen, Diego Franco Jaime, Departamento de Biología Experimental de la Universidad de Jaén, Jaén, Departamento de Farmacología de la Universidad Complutense, Madrid y Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Resumen

Pitx2 es un factor de transcripción homeótico que juega un papel esencial en el desarrollo de la determinación derecha/izquierda durante el desarrollo embrionario. La generación de ratones modificados genéticamente con falta de función de *Pitx2* muestra una letalidad embrionaria temprana con la presencia de múltiples malformaciones cardíacas, lo cual demuestra el papel esencial de este factor de transcripción en la cardiogénesis. Recientemente, distintos estudios de asociación genética global han mostrado evidencias de un nuevo papel de PITX2 en el corazón adulto. Estos estudios han demostrado de forma independiente que distintas variantes génicas cercana al gen *PITX2*, en la región cromosómica 4q25 están fuertemente asociadas con fibrilación auricular (FA) en pacientes humanos. Nuestro grupo de investigación ha demostrado por primera vez que la expresión de *PITX2C* está disminuida en pacientes con FA, sustentando con ello un vínculo molecular entre la falta de función de *PITX2* y FA. Además, el estudio morfológico, molecular y electrofisiológico de mutantes condicionales para *Pitx2* en las cámaras auriculares, pero no ventriculares, en el ratón muestran alteraciones en la amplitud de potencial de acción, del potencial de membrana en reposo, así como un registro de ECG característicos de bloqueo atrioventricular. La falta de función de *Pitx2* en el miocardio auricular altera la expresión de los canales de sodio y potasio, lo cual está mediado por la expresión anómala de microRNAs. Así, *Pitx2* constituye un regulador esencial de la función eléctrica en las aurículas, y su falta resulta en alteraciones celulares y moleculares asociadas a procesos arritmogénicos.