



## 5008-4. EN BUSCA DE TEJIDOS SUBROGADOS PARA EL MIOCARDIO: LA METILACIÓN DEL PROMOTOR DEL GEN DE DESMOPLAQUINA EN QUERATINOCITOS BUCALES CORRELACIONA CON LA DEL MIOCARDIO

Aitana Braza-Boils<sup>1</sup>, Liliane Lin Wong<sup>2</sup>, Tomás Luján<sup>3</sup>, Luis Almenar Bonet<sup>4</sup>, Raquel López-Vilella<sup>4</sup>, Ignacio Sánchez-Lázaro<sup>4</sup>, Víctor Donoso<sup>5</sup>, Julia Martínez-Solé<sup>5</sup>, Tomás Heredia<sup>6</sup>, Lucía Doñate Bertolín<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>Grupo Acreditado CaFaMuSME, Fundación para la Investigación del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. <sup>3</sup>Grupo Acreditado CaFaMuSME, Fundación para la Investigación del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Fe, Valencia. <sup>4</sup>Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Fe, Valencia. <sup>5</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Fe, Valencia. <sup>6</sup>Servicio de Cirugía Cardiovascular, Hospital Universitario 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, CIBERCV, ISCIII, Fundación para la Investigación del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** La miocardiopatía arritmogénica (MCA) suele deberse a mutaciones en genes desmosómicos. La desmoplaquina es una de las proteínas del desmosoma y mutaciones en su gen (DSP) se asocian a MCA con afectación del VI. La metilación del ADN permite modular la expresión génica, habitualmente de forma tejido-dependiente. Nuestro objetivo fue valorar el estado de metilación del promotor de DSP (PM-DSP) y su posible correlación entre miocardio (MIO) y queratinocitos de frotis bucal (FB) a fin de validar el empleo de los queratinocitos bucales como biomarcador subrogado del MIO.

**Métodos:** 1) Analizamos por pirosecuenciación 3 regiones del PM-DSP en muestras de FB y MIO de 7 pacientes (P) sometidos a trasplante cardíaco (2 MCA y 5 no MCA) tomadas con 24h de diferencia. 2) Analizamos el estado de metilación del PM-DSP en FB de familias: G1 25 P-MCA con mutaciones en DSP, G2 13 P con mutación y sin fenotipo y G3 11 familiares control sin mutación. De acuerdo a la norma, se consideró hipometilada toda región con valor 5%. Utilizamos el SPSS 20.0 comparando medias de variables continuas con t-Student y su correlación con Pearson, considerando significativo un valor de p 0,05.

**Resultados:** De las regiones analizadas, 2 corresponden a una isla CpG y la 3ª a la región shore. Todas las muestras apareadas presentan las 3 regiones hipometiladas, indicando transcripción activa del gen, sin diferencias entre MIO de MCA vs no-MCA. Observamos correlación en los niveles de metilación de la región shore entre muestras de FB y MIO tanto en no-MCA ( $r = 0,846$   $p = 0,001$ ) como en MCA ( $r = 0,828$   $p = 0,042$ ). La metilación de la región shore en FB de las familias mostró una reducción no significativa en portadores de mutación (G1+G2) vs controles G3 (3 vs 7%), sin diferencias en portadores según presencia o no de fenotipo (G1 vs G2).

**Conclusiones:** Los queratinocitos bucales reproducen el estado de metilación del PM-DSP en el MIO. Además, la región shore presenta un menor porcentaje de metilación en pacientes portadores de mutaciones en DSP (independientemente de la expresión fenotípica de la enfermedad) que en familiares sanos. Confirmaremos los resultados ampliando el tamaño muestral con cuantificación de mRNA para establecer su

validez como biomarcador subrogado.

ISCIII, FEDER «Union Europea, Una forma de hacer Europa» PI18/01582; PT17/0015/0043; CB16-11-00261, Memorial Nacho Barberá.