



## 4016-6. LA VÍA EP300/TP53 SE ENCUENTRA ACTIVADA MIENTRAS QUE WNT E HIPPO SUPRIMIDAS EN MIOCARDIO DE PACIENTES CON MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA TAMBIÉN SIN INSUFICIENCIA CARDIACA

Aitana Braza-Boils<sup>1</sup>, Juan R. Gimeno-Blanes<sup>2</sup>, María Sabater-Molina<sup>3</sup>, Julia Martínez-Solé<sup>4</sup>, Pilar Molina<sup>5</sup>, Juan Giner<sup>5</sup>, Paloma Hevia<sup>6</sup>, Ana Monzó<sup>6</sup>, Nuria Mancheño<sup>7</sup>, Leila Rouhi<sup>8</sup>, Siyang Fan<sup>8</sup>, Sirisha Cheedipudi<sup>8</sup>, Ali Marian<sup>8</sup> y Esther Zorio<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Grupo Acreditado CaFaMuSME, Fundación para la Investigación del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, CIBERCV, ISCIII, Valencia. <sup>2</sup>Unidad CSUR de Cardiopatías Familiares, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, CIBERCV, ISCIII, Murcia. <sup>3</sup>Laboratorio de Cardiogenética, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca, Murcia. <sup>4</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Fe, Valencia. <sup>5</sup>Instituto de Medicina Legal y Forense, Grupo Acreditado CaFaMuSME, Fundación para la Investigación del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. <sup>6</sup>Instituto de Medicina Legal y Forense, Valencia. <sup>7</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia. <sup>8</sup>Institute of Molecular Medicine and Department of Medicine, University of Texas Health Sciences Cent, Houston (Estados Unidos.). <sup>9</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Fe, Grupo Acreditado CaFaMuSME. Fundación para la Investigación del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, CIBERCV, ISCIII, Valencia.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** La miocardiopatía arritmogénica (MCA) se caracteriza por la sustitución fibroadiposa del miocardio capaz de producir arritmias ventriculares, insuficiencia cardiaca (IC) y muerte súbita (MS). Nos propusimos analizar las vías patogénicas causantes de la disfunción del desmosoma como causa última de los acontecimientos posteriores y centramos nuestro estudio en etapas iniciales de la enfermedad, a diferencia de lo publicado en series de trasplante cardiaco.

**Métodos:** 1) Comparamos los transcriptomas (RNA-Seq, Illumina HiSeq 4000) de 3 biopsias endomiocárdicas de pacientes MCA (con mutación radical en desmoplaquina-DSP, arritmias ventriculares, sin IC, con FEVI conservada y FEVD normal), con los de 5 controles (C). 2) Los resultados de expresión génica se validaron en miocardio (VI y VD) de 5 víctimas de MS por MCA con mutación causal y sin clínica previa de IC, así como en 5 corazones controles. 3) La validación se extendió a verificar la afectación de los conexomas y citoesqueleto por inmunofluorescencia (IF) de desmoplaquina, conexina43 y vimentina.

**Resultados:** Identificamos 5.000 genes diferentemente expresados (GDEs) en MCA que predecían una supresión de la vía canónica Wnt (cWnt) e Hippo. En la validación, los niveles proteicos y los reguladores nucleares de estas vías se encontraron reducidos tanto en VI como en VD de pacientes MCA. Por el contrario, los niveles de la acetiltransferasa EP300, supresora de cWnt e Hippo, se encontraron aumentados y su diana, TP53, acetilada. El enriquecimiento funcional indicó que los GDEs se encontraban implicados en *apical junction*, reflejo de la adhesión celular, siendo la vía biológica más alterada, lo que fue corroborado por IF para las 3 proteínas seleccionadas. Adicionalmente, los GDEs se predicen como responsables de la disregulación de más de una docena de vías de transducción, incluyendo la señalización de Tec cinasas y de integrinas. Estos cambios se asociaron a una mayor apoptosis y fibroadipogénesis en los corazones MCA.

**Conclusiones:** En fases iniciales de MCA, sin IC, existe una alteración de la *apical junction*, activación de la vía EP300-TP53 y supresión de las vías Hippo/cWNT. Estos novedosos hallazgos apuntan a una

mecanotransducción anormal en la patogénesis de esta enfermedad.

ISCIII, FEDER «Unión Europea, Una forma de hacer Europa», PT17/0015/0043, PI18/01231, PI18/01582, CB16-11-00261.