



4018-3. ALTERACIONES EN EL SISTEMA TERRA Y SU RELACIÓN CON LA FUNCIÓN CARDIACA EN CORAZONES HUMANOS ISQUÉMICOS

Estefanía Tarazón¹, Lorena Pérez-Carrillo², Isaac Giménez-Escamilla², Juan Carlos Triviño³, Luis Martínez-Dolz¹, Manuel Portolés¹ y Esther Roselló Lletí¹

¹IIS La Fe-Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid. ²IIS La Fe-Fundación para la Investigación del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. ³Sistemas Genómicos-ASCIREs, Paterna, Valencia.

Resumen

Introducción y objetivos: Alteraciones en la biología de los telómeros se ha relacionado con el desarrollo de la miocardiopatía isquémica (MCI). Evidencias recientes han indicado el papel de los RNA no codificantes (ncRNA), como el lncRNA TERRA, en la homeostasis de los telómeros. Por tanto, el objetivo del estudio fue evaluar el estado del sistema TERRA y su relación con los parámetros de función cardiaca.

Métodos: Se utilizaron muestras de tejido humano procedentes de ventrículo izquierdo de corazones explantados de pacientes con MCI y controles (CNT) para los diferentes ensayos de secuenciación de RNA, mRNA-seq (ICM, n = 13; CNT, n = 10) y ncRNA-seq (ICM, n = 22; CNT, n = 8).

Resultados: Nuestros resultados revelan un aumento de la expresión del lncRNA TERRA (FC = 1,26, p = 0,048), componente clave en la protección de los telómeros en respuesta a daño celular, en pacientes con MCI. También observamos cambios a nivel de mRNA en diferentes moléculas reguladoras de su función. Concretamente, observamos alteraciones en factores de transcripción implicados en la expresión de TERRA, como NRF1 (FC = 1,36, p = 0,036), ATF7 (FC = -1,39, p = 0,005) y ZNF148 (FC = -1,36, p = 0,024). Además, la expresión de ATF7 estaba positivamente correlacionada con el diámetro telesistólico (r = 0,840, p = 0,001) y telediastólico (r = 0,861, p = 0,001) del ventrículo izquierdo. Además, la expresión de ZNF148 estaba negativamente correlacionada con el diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo (r = -0,639, p = 0,034). Por otro lado, describimos la infraexpresión de HMGA1 (FC = -2,13, p = 0,005) y la sobreexpresión HMGB2 (FC = 1,46, p = 0,001), los cuales actúan como reguladores clave de la expresión y del anclaje de TERRA a los telómeros.

Conclusiones: El estado fisiopatológico de los cardiomiocitos de pacientes con MCI promueve alteraciones en componentes clave en la homeostasis de los telómeros resaltando las alteraciones en el sistema TERRA, las cuales conduce a un aumento de la expresión del lncRNA TERRA. Además, existe una estrecha relación entre este sistema y los parámetros de función cardiaca en pacientes con MCI.