



6. EL PEZ CEBRA MUTANTE DSPB-/- COMO MODELO PARA LA MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA: EL IMPACTO DE LA ACTIVIDAD FÍSICA

Serena Evelina Margaretha Munteanu¹, Jesús Wagih Gómez¹, Elisa Nicolás Rocamora², Cristina Gil Ortuño², Ángel Bernabé García³, Eva Cabrera-Romero⁴, María Luisa Cayuela Fuentes⁵, Juan Ramón Gimeno Blanes⁶ y María Sabater Molina⁷

¹Cardiogenética, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria IMIB Pascual Parrilla, Murcia, España, ²Universidad de Murcia, Murcia, España, ³Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria IMIB Pascual Parrilla, Murcia, España, ⁴Unidad de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda (Madrid), España, ⁵Cirugía Digestiva, Endocrina y Trasplante de Órganos Abdominales, Área de Cirugía Experimental. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca, Murcia, España, ⁶Unidad de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España y ⁷Cardiogenética, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria. Universidad de Murcia, Murcia, España.

Resumen

Introducción y objetivos: El pez cebra se ha utilizado como modelo para estudiar la miocardiopatía arritmogénica. Nuestro objetivo fue la caracterización del modelo mutante en el gen de la desmoplaquina b (*dspb*-/-), y el estudio del impacto de la actividad física en el desarrollo de la enfermedad.

Métodos: La caracterización del fenotipo se realizó a través de ensayos de viabilidad, estudio de la función cardíaca y ensayos de expresión génica en larvas (3 días posfecundación) y adultos (8 meses). El impacto de la actividad física se determinó a través de periodos de entrenamiento moderado (1 mes) y ensayos de resistencia utilizando un túnel de natación.

Resultados: Los ensayos de viabilidad mostraron que los mutantes *dspb*-/- sufren una muerte prematura, con tasas de mortalidad más altas que el grupo control (*wildtype*) (supervivencia wt 89,7 vs *dspb*-/- 61,3%, p 0,01). La función cardíaca de las larvas mostró que los mutantes *dspb* tienen una frecuencia cardíaca más alta (wt 106,8 ± 26,8 vs *dspb*-/- 141,0 ± 7,2, p 0,01) mientras que la ecocardiografía en adultos mostró diferencias en la frecuencia cardíaca (wt 127,2 ± 49,8 vs *dspb*-/- 219,2 ± 26,8, p 0,05), área sistólica (wt 26,9 ± 5,3 vs *dspb*-/- 18,5 ± 5,2, p 0,05) y área diastólica (wt 37,6 ± 8,4 vs *dspb*-/- 23,7 ± 5,4, p 0,05). Los análisis de expresión génica en corazón de individuos adultos mostraron una disminución significativa en la expresión del gen *dspb* (wt 0,9 ± 0,1 vs *dspb*-/- 0,4 ± 0,01, p 0,01), mientras que la expresión del gen *pkp2* (placofilina 2) aumentó (wt 0,9 ± 0,1 vs *pkp2*-/- 1,2 ± 0,08, p 0,01) como posible mecanismo de compensación. La actividad física moderada a largo plazo tuvo un impacto positivo en la frecuencia cardíaca (*dspb*-/--pre 219,2 ± 26,8 vs *dspb*-/--post 138 ± 7,5, p 0,01) y en el área diastólica (*dspb*-/--pre 24,0 ± 5,0 vs *dspb*-/--post 32,0 ± 2,1, p 0,05). Los mutantes adultos mostraron una mejor resistencia natatoria mostrando una mayor duración acumulada de tiempo inmóvil de los individuos al final del túnel (*dspb*-/--pre 849,3 ± 29,3 vs *dspb*-/--post 179,8 ± 29,7, p 0,01) y una mayor frecuencia del estado inmóvil (*dspb*-/--pre 5399,5 ± 1127,8 vs *dspb*-/--post 1310 ± 481,9, p 0,01).

Conclusiones: El pez cebra *dspb*-/- presentó fenotipo cardíaco patológico en larvas y adultos y menor resistencia en ejercicios de alta intensidad. El ejercicio moderado ha resultado ser un modulador beneficioso del fenotipo.