



## 5. EL MIOCARDIO DE PACIENTES CON MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA PRESENTA ALTERADOS LOS NIVELES DE MIRNAS REGULADORES DE LAS VÍAS WNT, HIPPO Y ADIPOGÉNESIS ALTERANDO LA EXPRESIÓN DE LOS PRINCIPALES ACTORES DE DICHAS VÍAS

Aitana Braza-Boils<sup>1</sup>, Sofía Domenech-Dauder<sup>2</sup>, Marta Sepúlveda-Gómez<sup>2</sup>, Rafael Sánchez-Sánchez<sup>2</sup>, Julia Martínez-Solé<sup>3</sup>, Pilar Molina<sup>4</sup>, Juan Giner Blasco<sup>4</sup>, Yolanda Abellán Pinar<sup>4</sup>, Jennifer Sancho Jiménez<sup>4</sup>, Cristian Soto-Moh<sup>4</sup>, Jorge Sanz-Ros<sup>3</sup>, Luís Martínez-Dolz<sup>3</sup>, Luís Martínez-Dolz<sup>3</sup> y Esther Zorio Grima<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fundación para la Investigación del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España, <sup>2</sup>Cardiopatías Familiares y Muerte Súbita. Fundación para la Investigación del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España, <sup>3</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Universitari i Politécnic La Fe, Valencia, España y <sup>4</sup>Instituto de Medicina Legal y Forense, Valencia, España.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** La miocardiopatía arritmogénica (MCA, ORPHA#247) se caracteriza por la aparición de infiltraciones fibroadiposas en el miocardio (MIO) que puede inducir arritmias ventriculares letales. El tejido adiposo epicárdico (TAE) posee funciones endocrinas y paracrinas mediante la liberación de citocinas, adipocinas y microRNAs (miRNAs) que pueden modular la fisiología del MIO adyacente. Nuestro objetivo ha sido evaluar la expresión de 22 miRNAs, 19 mRNAs y 9 proteínas diana alterados en TAE y determinar su implicación en MIO de fallecidos por MCA.

**Métodos:** Se cuantificaron por qRT-PCR los niveles de 22 miRNAs (seleccionados a partir de resultados de small RNA Seq) y 19 mRNA diana en muestras de ambos ventrículos de 16 pacientes de MCA (14 autopsias y 2 trasplantes) y 21 controles (16 autopsias y 5 trasplantes).

**Resultados:** Los resultados se analizaron mediante el modelo de regresión *elastic net* para determinar aquellas variables que agrupadas permiten diferenciar entre grupos (MCA vs no-MCA y ventrículo afectado vs no afectado de pacientes MCA). Los miRNAs miR-126-3p, -145-5p, -22-3p, -214-3p, -199a-5p y -199a-3p y los niveles de los mRNAs *apc*, *tgfr1* y *wnt5* fueron destacados para diferenciar entre controles y pacientes. En cambio, fueron los miRNAs -21-5p, -199a-5p y -101-3p junto con los mRNAs de los genes *tgfr1*, *ctnnb1*, *ccnd1*, *axin1*, *jup* y *cebpa* los que el modelo *elastic net* señaló como los más desregulados en ventrículo afectados de pacientes MCA.

**Conclusiones:** Modelos de regresión *elastic net* apuntaron a miRNAs junto con una expresión génica alterada de algunos de los genes de las vías alteradas en MCA (Wnt, Hippo y TGFb) como las principales variables implicadas en la MCA y como característica diferenciadora de los ventrículos afectados. Serán necesarios estudios *in vitro* funcionales para corroborar la implicación de dichas moléculas en la fisiopatología de la MCA.

[PI18/01582; PI21/01282; La Marató TV3-736/C/2020, INNEST/2021/55, Memorial Nacho Barberá].