



6030-333. PAPEL REGULADOR DE LOS MICRORNAS EN PACIENTES CON MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA FALLECIDOS POR MUERTE SÚBITA CARDIACA

Verónica Domingo Rodríguez¹, Elena Fernández Pons¹, Emma Plana Andani¹, Yolanda Abellán Pinar², Manuel Fenollosa González², Silvia Navarro Rosales¹, Diana Domingo Valero¹ y Pilar Medina Badenes¹ de la ¹Fundación para la Investigación del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia e ²Instituto de Medicina Legal, Valencia.

Resumen

Introducción y objetivos: La miocardiopatía hipertrófica (MCH) puede ser causa de muerte súbita cardiaca (MSC). Los microRNAs (miRNAs) son pequeñas moléculas de RNA que regulan la expresión proteica. Hemos descrito un perfil de 6 miRNAs con expresión reducida en pacientes con MCH y MSC, pero se desconoce cuáles de sus dianas están alteradas. El objetivo del estudio fue identificar las dianas reguladas por los miRNAs característicos de pacientes con MCH y MSC.

Métodos: Aislamos las proteínas de tejido miocárdico fresco del ventrículo izquierdo de 7 fallecidos por MSC con MCH y de 33 individuos sanos fallecidos en accidente de tráfico o por hemorragia cerebral sin afectación cardiaca. Buscamos las dianas de los 6 miRNAs infraexpresados en pacientes combinando diferentes algoritmos informáticos. Seleccionamos las dianas relacionadas con la MCH y verificamos su expresión por *western blot* en las muestras de tejido disponibles.

Resultados: Entre las numerosas proteínas que son dianas potenciales de los miRNAs alterados en pacientes con MCH y MSC, hemos seleccionado 10 proteínas (sarcoméricas, de canales iónicos o que participan en fibrosis o hipertrofia) para estudiar por *western blot*. En pacientes, TPM3 y CTGF (dianas del miR-1 y miR-133 respectivamente) están sobreexpresadas. SRF, un factor de transcripción que regula a miR-1 y miR-133, está infraexpresado e induce el aumento de HCN2, que a su vez también está regulada por estos miRNAs. Por el contrario, TPM4, HCN4, IGF1 y KCNH2, dianas de miR-1, miR-222-3p o miR-133 están infraexpresadas. Esta disregulación debe estar producida por un mecanismo diferente a la disminución de expresión de estos miRNAs. La expresión del resto de proteínas estudiadas (CACNA2D2 y NCX1) no está alterada en los pacientes.

Conclusiones: De la selección de proteínas reguladas por los 6 miRNAs infraexpresados en víctimas de MSC por MCH, hemos verificado la sobreexpresión de proteínas relacionadas con el sarcómero (TPM3), el tejido conectivo (CTGF) y canales iónicos (HCN2). La expresión reducida de otras proteínas (TPM4, HCN4, IGF1 y KCNH2) revela la existencia de otros mecanismos reguladores en estos pacientes que deberían ser explorados.

ISCIII (PI11/00019 y RD12/0042/0029), FEDER, Generalitat Valenciana (PrometeoII/2015/017), IIS LF. PM es Investigadora Miguel Servet (ISCIII-FIS CP09/00065).