



7008-2. DIFERENCIAS EN EL DESARROLLO DE LA MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA ENTRE DISTINTOS ESTADOS FISIOLÓGICOS EN UN MODELO DE RATÓN PARA PLACOFILINA-2

Javier Moncayo-Arlandi¹, Eduard Guasch Casany², María Sanz de la Garza², Marta Casado Pinna³, Lluís Mont Girbau², Marta Sitges², Antonio Díez-Juan¹ y Ramon Brugada¹ del ¹Centre de Genètica Cardiovascular, IDIBGI, Universitat de Girona, ²Hospital Clínic, Barcelona y ³Instituto de Biomedicina de Valencia-CSIC.

Resumen

Introducción y objetivos: Casi el 50% de todas las mutaciones encontradas en pacientes de MA (miocardiopatía arritmogénica) aparecen en el gen desmosomal PKP2 (placofilina-2). En muchos casos, las mutaciones provocan el truncamiento de la proteína, originando así una PKP2 más corta. Por otro lado, los síntomas entre los pacientes son muy diversos, debido, no solo a la genética, sino también a su forma de vida. El objetivo de este trabajo es analizar el efecto de una proteína PKP2 truncada en ratón, así como estudiar la progresión de la enfermedad en el modelo durante diferentes situaciones fisiológicas.

Métodos: Se ha desarrollado un modelo de ratón TG (transgénico), que expresa una PKP2 truncada (329 de los 837aa de la proteína completa). Se realizaron diferentes análisis electrofisiológicos, estructurales y moleculares, atendiendo a 3 grupos de estudio: (1) progresión de la MA con la edad, (2) efecto del ejercicio intensivo y (3) desarrollo de la MA en un modelo con mayor expresión de PKP2 truncada (DTG, doble transgénico).

Resultados: Ninguno de los grupos experimentales mostraba remplazo de tejido fibro-adiposo. Sin embargo, se observó la prolongación del intervalo PR, que era dependiente de la cantidad de PKP2 truncada (Control = $35,31 \pm 0,74$, TG = $39,15 \pm 0,79$ y DTG = $41,88 \pm 1,11$ ms, $p < 0,001$). Estas diferencias no se incrementaban con el ejercicio ni con la edad de los animales. Por el contrario, se observó la dilatación del RVOT1 (trato de salida del ventrículo derecho) en función de la dosis de PKP2 truncada (Control = $2,106 \pm 0,041$, TG = $2,136 \pm 0,045$ y DTG = $2,493 \pm 0,075$ mm; $p < 0,001$), del ejercicio (Control = $2,083 \pm 0,024$ y TG = $2,376 \pm 0,056$ mm; $p < 0,001$) y en animales ancianos (Control = $2,003 \pm 0,045$, TG = $2,388 \pm 0,072$ mm; $p < 0,001$). Por último, se observó una menor cantidad de algunas proteínas en el modelo DTG, tanto proteínas estructurales (placoglobina: $55,4 \pm 0,07\%$, $p = 0,036$; y β -catenina: $36,8 \pm 0,042\%$, $p = 0,002$) como aquellas implicadas en las propiedades eléctricas (conexina 43: $62,04 \pm 0,066\%$, $p = 0,018$; y canal de sodio cardíaco (Nav1,5): $40,29 \pm 0,062\%$, $p < 0,001$).

Conclusiones: Mientras que el ejercicio y la edad solo afectan a aspectos estructurales, la dosis de PKP2 truncada altera también la conducción eléctrica y la cantidad de algunas moléculas implicadas en estos procesos. La determinación de las causas moleculares de algunos síntomas podría ayudar al desarrollo de nuevos tratamientos para la MA.