



6059-451. ESTUDIO DE LA MAQUINARIA DE METILACIÓN DEL ADN EN PACIENTES CON MIOCARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Estefanía Tarazón¹, Lorena Pérez Carrillo², Pablo Ramos Castellanos², Isaac Giménez Escamilla², Yaiza Moreno², Pau García Bolufer², Luis Martínez-Dolz¹, Manolo Portolés¹ y Esther Roselló Lletí¹

¹CIBER-CV-IIS La Fe Valencia, Madrid. ²Fundación para la Investigación del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

Resumen

Introducción y objetivos: La metilación del ADN es una de las modificaciones epigenéticas más estudiadas, relacionada con el desarrollo de diversas patologías. Hasta el momento se desconoce el estado de la maquinaria de metilación del ADN en pacientes con miocardiopatía isquémica (MCI). En este estudio se investiga la expresión de las moléculas implicadas en el proceso de metilación del ADN en pacientes con MCI, y su efecto en el patrón de metilación global del ADN.

Métodos: Las muestras fueron obtenidas a partir de corazones explantados humanos de pacientes con insuficiencia cardiaca de etiología isquémica e individuos control sanos (CNT). Se realizaron estudios de secuenciación del ARN mediante la tecnología SOLiD 5500 XL para la detección de ARNm, e Illumina HiSeq 2500 para la detección de ARN de pequeño tamaño. Secuenciación de la metilación del ADN mediante la tecnología Infinium MethylationEPIC BeadChip.

Resultados: Fueron analizados 32 genes relacionados con el proceso de metilación del ADN, de los cuales 7 (fig. 1A) estaban expresados diferencialmente en individuos con MCI. Estos genes fueron clasificados en relación a su función principal en el proceso. Adición de grupos metilo, sobreexpresión de DNMT3B (1,90 fold; p 0,001). Eliminación de grupos metilo, sobreexpresión de APOBEC3G (1,62 fold; p 0,05), TET1 (1,78 fold; p 0,05) y SMUG1 (1,36 fold; p 0,05). Lectura de grupos metilo, infraexpresión de MBD2 (-1,27 fold; p 0,01) y UHRF1 (-1,52 fold; p 0,01). Regulación del proceso de metilación, infraexpresión de AHCY (-1,46 fold; p 0,05) También, se observó la sobreexpresión de H19 (1,63 fold; p 0,05), un lncARN que actúa como regulador del proceso de metilación del ADN. Se estudió el patrón de metilación global del ADN (fig. 1B). Los resultados obtenidos mostraron un menor grado de metilación del ADN en pacientes con MCI (valor ? medio = 0,494) frente a individuos CNT (valor ? medio = 0,544) siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p 0,001).



Estudio del proceso de metilación del ADN en pacientes con miocardiopatía isquémica. A. Gráfico de barras en el que se comparan los niveles de ARNm de genes relacionados con la maquinaria de metilación del ADN en corazones isquémicos.

Conclusiones: Hemos observado por primera vez la existencia de una desregulación en la expresión de las moléculas implicadas en el proceso de metilación del ADN en pacientes con MCI. Además, nuestros resultados muestran que estas alteraciones están relacionadas con un mayor estado desmetilado del ADN. Además, el patrón de metilación global muestra una hipometilación generalizada del genoma en pacientes con MCI.