



5. EL PEZ CEBRA MUTANTE DSPB^{-/-} TERT^{+/-} COMO MODELO DE MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA: EL IMPACTO DEL ENVEJECIMIENTO EN EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD

Serena Evelina Margaretha Munteanu¹, Jesús Wagih Gómez², Elisa Nicolás Rocamora³, Cristina Gil Ortuño³, Ángel Bernabé García⁴, Eva Cabrera-Romero⁵, María Luisa Cayuela Fuentes⁶, Juan Ramón Gimeno Blanes⁷ y María Sabater Molina⁸

¹Cardiogenética. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria IMIB Pascual Parrilla, Murcia, España, ²Cardiogenética. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca, Murcia, España, ³Universidad de Murcia, Murcia, España, ⁴Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria IMIB Pascual Parrilla, Murcia, España, ⁵Unidad de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda (Madrid), España, ⁶Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca, Murcia, España, ⁷Unidad de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España y ⁸Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria, Cardiogenética. 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 de los mutantes en el gen de la desmoplaquina b (dspb^{-/-}) y el gen de la telomerasa transcriptasa inversa (tert^{+/-}), estudiando el impacto del envejecimiento en el desarrollo de la enfermedad.

Métodos: El modelo se obtuvo cruzando individuos dspb^{-/-} y tert^{-/-}, cruzando los mutantes heterocigóticos obtenidos y genotipando para la selección de los mutantes dspb^{-/-} tert^{+/-}. La caracterización del fenotipo se realizó a través de ensayos de viabilidad, mediciones de la función cardíaca y ensayos de expresión génica en larvas (3dpf), adultos jóvenes de 8 meses y adultos mayores de 3 años.

Resultados: Los ensayos de viabilidad mostraron que los mutantes dspb^{-/-} tert^{+/-} sufren una muerte prematura, con tasas de supervivencia más bajas que el grupo control dspb^{-/-} (supervivencia dspb^{-/-} 61,3 vs dspb^{-/-} tert^{+/-} 35,6%, p 0,01). El análisis de la frecuencia cardíaca de las larvas no mostró diferencias significativas. Las ecocardiografías en adultos jóvenes no mostraron diferencias significativas entre los dspb^{-/-} tert^{+/-} y dspb^{-/-}. En los adultos mayores, la ecocardiografía mostró diferencias en la frecuencia cardíaca (dspb^{-/-} 142,5 ± 15,5 vs dspb^{-/-} tert^{+/-} 97,5 ± 3,5, p 0,01), frecuencia respiratoria (dspb^{-/-} 288,7 ± 36,1 vs dspb^{-/-} tert^{+/-} 95 ± 49,4, p 0,01) y velocidad de contracción auricular (dspb^{-/-} 155,7 ± 26,09 vs dspb^{-/-} tert^{+/-} 227,2 ± 17,6, p 0,05). El análisis de expresión génica en larvas mostró que la expresión del gen dspb disminuyó drásticamente (dspb^{-/-} 0,3 ± 0,1 vs dspb^{-/-} tert^{+/-} 0,01 ± 0,008, p 0,01). En adultos, la expresión del gen dspb disminuyó en el tejido cardíaco (dspb^{-/-} 0,4 ± 0,01 vs dspb^{-/-} tert^{+/-} 0,06 ± 0,004, p 0,01) y en la piel (dspb^{-/-} 0,34 ± 0,02 vs dspb^{-/-} tert^{+/-} 0,25 ± 0,01, p 0,01).

Conclusiones: El pez cebra dspb^{-/-} tert^{+/-} presentó peores tasas de supervivencia, menores niveles de expresión del gen dspb y peor fenotipo cardíaco patológico en etapas adultas que los mutantes dspb^{-/-}, demostrando que la edad es un factor importante en el desarrollo de la enfermedad y que el pez cebra dspb^{-/-} tert^{+/-} es un modelo apropiado para estudiar el impacto del envejecimiento.