



Fundació
La Marató de TV3
21º SIMPOSIUM
Enfermedades del corazón



BASES GENÉTICAS Y MOLECULARES DE LA MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA DE VENTRÍCULO DERECHO: TRASLACIÓN A LA CLÍNICA

Ramon Brugada Terradellas

Centre de Genètica Cardiovascular - Institut d'Investigació Biomèdica de Girona

1. Resumen

La miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (MAVD) es una enfermedad hereditaria que se caracteriza por la sustitución del miocardio por tejido fibroadipós. La MAVD puede causar muerte súbita cardíaca (MSC) en jóvenes, en especial en atletas; se cree que en ellos la enfermedad progresa más rápidamente debido a la tensión en el ventrículo derecho causada por el ejercicio. La detección de los cambios estructurales es a menudo deficiente con las herramientas clínicas en la actualidad disponibles, en particular en las primeras etapas de la enfermedad. Los pacientes asintomáticos pueden permanecer sin diagnosticar y, por tanto, en riesgo. La genética permite superar estas limitaciones diagnósticas, ya que la MAVD es una enfermedad familiar, causada principalmente por variaciones patogénicas en genes que codifican las proteínas de desmosomas. Existen varios retos científicos en la MAVD, tanto a nivel clínico como molecular. Así, el 50% de las familias con MAVD aún no tienen una causa genética identificada. Por lo tanto, queda por definir qué otros genes están involucrados en la enfermedad y qué determina su gravedad, la penetrancia incompleta y la variabilidad en la expresión fenotípica. A nivel molecular, no está claro cuáles son los mecanismos fisiopatológicos responsables de la heterogeneidad histológica, como la adipogénesis focal y la afectación del ventrículo izquierdo o biventricular. El proyecto pretende abordar algunos de dichos retos. En el presente proyecto proponemos combinar unas correlaciones genotipo-fenotipo integrales en las familias afectadas, con experimentos *in vitro* e *in vivo* en un modelo animal, para estudiar la progresión de la enfermedad y el efecto de las variantes genéticas en proteínas de los discos intercalares. Esta propuesta nos permitirá comprender mejor la expresión genética y clínica de la MAVD, los mecanismos moleculares que desencadenan la adipogénesis, las perturbaciones eléctricas y el desarrollo estructural de la enfermedad. Los resultados de este trabajo van dirigidos a la mejora de las actuales herramientas de diagnóstico y prevención.

2. Resultados obtenidos

Los resultados obtenidos en el proyecto desarrollado en MAVD en el marco de la beca de La Marató de TV3 se integran en tres ámbitos principales: la predisposición

genética, el avance en el conocimiento de los mecanismos moleculares subyacentes a la patología y los factores ambientales desencadenantes.

Respecto a la predisposición genética, los resultados obtenidos indican claramente que la mayor parte de los casos presentan un origen genético, en concreto con la presencia de una variante en los genes desmosomales principales. La identificación de la variante, no solo ayuda al diagnóstico clínico del paciente en cuestión (en los casos en que el diagnóstico no es definitivo), sino que permite su diagnóstico precoz en todos aquellos familiares portadores, que tienen mayor riesgo de sufrir MAVD que la población general; y por tanto, podrán someterse a revisiones cardiológicas de forma periódica. Ello es importante de forma especial en la MAVD, ya que en muchas ocasiones la muerte súbita puede ser el primer síntoma. En este sentido, los resultados obtenidos en 74 casos de muerte súbita inexplicada poseen también gran relevancia clínica, ya que han permitido identificar un gran número de portadores asintomáticos a los que de otro modo no se habría efectuado seguimiento alguno hasta la aparición de síntomas o, en el peor de los casos, de una muerte súbita.

Respecto al conocimiento científico, la propuesta del presente proyecto pretendía profundizar en el mecanismo fisiopatológico actual involucrado en la aparición precoz, así como en la progresión rápida y agresiva de la MAVD. Es decir, comprender la base genética responsable de la MAVD y las vías celulares implicadas en el proceso fibroadiposo y sustitución de los miocitos cardíacos, así como las alteraciones eléctricas malignas resultantes que acaban conduciendo a una arritmia cardíaca letal, rasgos distintivos de la MAVD. Los resultados obtenidos hasta el momento indican una remodelación importante en los discos intercalares en su conjunto, es decir, se han observado deficiencias a nivel de expresión de proteínas importantes, tanto de los desmosomas, como de las uniones GAP y de proteínas asociadas al ciclo del calcio. Por otra parte, uno de los resultados importantes es la disminución de los niveles de expresión de Nav1.5. Este hecho también se confirma en los resultados obtenidos en el modelo animal, que presenta una disminución sin remodelación ni fenotipo histológico, es decir, presenta exclusivamente fenotipo eléctrico. Datos que podrían tener relevancia clínica, ya que nos indican que podrían sufrirse defectos eléctricos sin presencia de los defectos estructurales clásicos descritos en la MAVD. En este sentido, tras los resultados obtenidos, los estudios futuros del grupo podrían dirigirse a completar la ruta molecular que desencadena la aparición de los defectos moleculares

que derivarán en defectos estructurales y/o eléctricos, para diseñar posibles nuevas dianas terapéuticas.

Por último, los resultados obtenidos respecto al estudio de los factores que actúan como desencadenantes o agravantes de la patología indican que el deporte es claramente un desencadenante importante. Los estudios muestran que el entrenamiento moderado continuado en individuos provoca la aparición de defectos estructurales que se hallaban enmascarados en los individuos no entrenados. Los estudios *in vivo* del grupo están centrados en la progresión de la enfermedad en un modelo animal de MAVD desarrollado por nuestro grupo. Pretendemos realizar un análisis completo sobre el factor ambiental y traducir este nuevo conocimiento en diagnóstico clínica y estratificación de riesgo. La identificación precoz de las personas en situación de riesgo ayuda a los clínicos a adoptar, como ya se ha mencionado anteriormente, medidas terapéuticas personalizadas para reducir el riesgo de eventos arritmogénicos malignos.

3. Relevancia y posibles implicaciones futuras

Es importante dilucidar cuáles son las vías moleculares comunes que desencadenan el fenotipo celular característico de la MAVD, así como las vías específicas del gen que pueden explicar la expresividad variable MAVD en el fenotipo y su susceptibilidad a los desencadenantes. Por este motivo, las futuras líneas de investigación también se centrarán en seguir avanzando en la comprensión clínica de la causalidad genética y la variabilidad del fenotipo. Es fundamental combinar los datos de investigación clínica, genética y funcional para definir el nivel de patogenicidad de las variantes genéticas, y realizar una interpretación genética precisa antes de la traslación a la clínica. Por dicho motivo, se ha establecido como objetivo traducir descubrimientos de investigación en la toma de decisiones clínicas. En concreto, se realizarán estudios funcionales en las líneas de HL-1 editadas por PTC, y con cardiomiocitos derivados de iPS específicos de los pacientes, que se basarán en una evaluación clínica precisa de casos índices y familiares caracterizados anteriormente por nuestro grupo (Campuzano, Alcalde *et al.*, 2013; Alcalde, Campuzano *et al.*, 2014). Los resultados obtenidos en nuestro modelo celular en combinación con parámetros clínicos proporcionarán correlaciones genotipo-fenotipo concluyentes para realizar una interpretación adecuada, ayudando así a

completar el diagnóstico clínico y a adoptar medidas terapéuticas personalizadas. Las futuras líneas de investigación del grupo incluyen realizar el primer estudio sistemático, tanto a nivel molecular como a nivel celular, por codones de parada prematuros (PTC), de los genes desmosomales que en la actualidad se reportan como causa del MAVD en una línea editada de células HL-1 y el correspondiente análisis exhaustivo del perfil de expresión y funcional. Finalmente, se explorará una terapia farmacológica putativa basada en la restitución de fenotipos celulares que combina un sistema de desintegración mediatizada sin sentido y un mecanismo de lectura translacional. Si los resultados son prometedores en este aspecto, pensamos firmemente que el siguiente paso sería probar este fármaco en el modelo animal de enfermedades y, de obtenerse éxito, ser propuesto para ensayos clínicos.

Sin embargo, a nivel clínico, aún falta información sobre lo que determina la progresión de la enfermedad, la penetración incompleta y la marcada variabilidad de la expresión del fenotipo. La mayoría de los estudios han sugerido que podría relacionarse con una combinación de factores genéticos y ambientales: el tipo de variación genética, la presencia de variantes genéticas modificadoras y/o interacciones ambientales adicionales, como el ejercicio, que es uno de los objetivos de esta propuesta. Conocer el impacto real de los factores ambientales en la aparición y la progresión de la MAVD ayudará a la estratificación del riesgo y brindará mayor exhaustividad en la limitación del estilo de vida.

4. Bibliografía científica generada

Durante el período financiado por La Marató de TV3 se han generado las siguientes publicaciones científicas como resultado del presente proyecto de investigación:

Moncayo *et al.*

Hum Mol Genet. 2016.

Moncayo *et al.*

Nat Rev Cardiol. 2017.