



Fundació
La Marató de TV3

21è SIMPOSIUM
Malalties del cor



BASES GENÈTIQUES I MOLECULARS DE LA MIOCARDIOPATIA ARRITMOGÈNICA DE VENTRICLE DRET: TRANSLACIÓ A LA CLÍNICA

Ramon Brugada Terradellas

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

1. Resum

La miocardiopatia arritmogènica del ventricle dret (MAVD) és una malaltia hereditària que es caracteritza per la substitució del miocardi per teixit fibroadipós. La MAVD pot causar mort sobtada cardíaca (MSC) en joves, especialment atletes, en qui es creu que la malaltia progressa més ràpidament a causa de la tensió en el ventricle dret causada per l'exercici. La detecció dels canvis estructurals és sovint deficient amb les eines clíniques actualment disponibles, particularment en primeres etapes de la malaltia. Els pacients asimptomàtics poden romandre sense diagnosticar i, per tant, en risc. La genètica permet superar aquestes limitacions diagnòstiques, atès que la MAVD és una malaltia familiar, causada principalment per variacions patogèniques en gens que codifiquen les proteïnes de desmosomes. Hi ha diversos reptes científics en la MAVD, tant a nivell clínic com molecular. Així, el 50% de les famílies amb MAVD encara no tenen una causa genètica identificada. Per tant, queda per definir quins altres gens estan involucrats en la malaltia i què en determina la gravetat, la penetrància incompleta i la variabilitat en l'expressió fenotípica. A nivell molecular, no està clar quins són els mecanismes fisiopatològics responsables de l'heterogeneïtat histològica, com l'adipogènesi focal i l'afectació del ventricle esquerre o biventricular. El projecte pretén abordar alguns d'aquests reptes. En aquest projecte proposem combinar unes correlacions genotip-fenotip integrals en les famílies afectades, amb experiments *in vitro* i *in vivo* en un model animal, per estudiar la progressió de la malaltia i l'efecte de les variants genètiques en proteïnes dels discos intercalats. Aquesta proposta ens permetrà comprendre millor l'expressió genètica i clínica de la MAVD, dels mecanismes moleculars que desencadenen l'adipogènesi, les perturbacions elèctriques i el desenvolupament estructural de la malaltia. Els resultats d'aquest treball van dirigits a la millora de les actuals eines de diagnòstic i prevenció.

2. Resultats obtinguts

Els resultats obtinguts en el projecte desenvolupat en MAVD en el marc de la beca de La Marató de TV3 s'integren en tres àmbits principals: la predisposició genètica, l'avenç en el coneixement dels mecanismes moleculars subjacents a la patologia i els factors ambientals desencadenants.

En el cas de la predisposició genètica, els resultats obtinguts ens indiquen clarament que la majoria dels casos tenen un origen genètic, concretament amb la presència d'una variant als gens desmosomals principals. La identificació de la variant, no només ajuda en el diagnòstic clínic del pacient en qüestió (en els casos en què el diagnòstic no és definitiu), sinó que permet el diagnòstic precoç en tots aquells familiars portadors, que tenen un risc més alt de patir MAVD que la població general; i per tant, es podran sotmetre a revisions cardiològiques periòdiques. Aquest fet és especialment important en la MAVD, ja que en moltes ocasions la mort sobtada en pot ser el primer símptoma. En aquest sentit, els resultats obtinguts en 74 casos de mort sobtada inexplicada tenen també una gran rellevància clínica, ja que han permès identificar un gran nombre de portadors asimptomàtics que d'una altra manera no haurien tingut cap seguiment fins a l'aparició de símptomes o, en el pitjor dels casos, d'una mort sobtada.

En l'àmbit del coneixement científic, aquesta proposta pretenia aprofundir en el mecanisme fisiopatològic actual implicat en l'aparició precoç, així com en la progressió ràpida i agressiva de la MAVD. És a dir, comprendre la base genètica responsable de la MAVD i les vies cel·lulars implicades en el procés de fibroadiposi i substitució dels miòcits cardíacs, així com les alteracions elèctriques malignes resultants que acaben conduint a una arrítmia cardíaca letal, trets distintius de la MAVD. Els resultats obtinguts fins al moment indiquen una remodelació important en els discos intercalats en el seu conjunt, és a dir, s'han observat deficiències d'expressió de proteïnes importants, tant dels desmosomes, com d'unions GAP i de proteïnes associades al cicle del calci. D'altra banda, un dels resultats importants és la disminució dels nivells d'expressió de Nav1.5. Aquest fet també es confirma en els resultats obtinguts en el model animal, que presenta una disminució sense remodelació ni fenotip histològic, és a dir, presenta exclusivament fenotip elèctric. Aquest fet podria tenir rellevància clínica, ja que ens indica que es podrien patir defectes elèctrics sense presència dels defectes estructurals clàssics descrits en la MAVD. En aquest sentit, després dels resultats, els estudis futurs del grup es podrien enfocar a completar la ruta molecular que desencadena l'aparició dels defectes moleculars que derivaran en defectes estructurals i/o elèctrics, per tal de dissenyar possibles noves dianes terapèutiques.

Per últim, els resultats obtinguts referents a l'estudi dels factors que actuen com a desencadenants o agreujants de la patologia indiquen que l'esport clarament és un desencadenant important. Els estudis mostren que l'entrenament moderat continuat en

individus provoca l'aflorament de defectes estructurals que es trobaven emmascarats en el cas dels individus no entrenats. Els estudis *in vivo* del grup estan centrats en la progressió de la malaltia en un model animal de MAVD desenvolupat pel nostre grup. Pretenem fer una anàlisi completa sobre el factor ambiental i traduir aquest nou coneixement en diagnosi clínica i estratificació de risc. La identificació precoç de les persones en situació de risc ajuda els clínics a adoptar, com s'ha esmentat anteriorment, mesures terapèutiques personalitzades per reduir el risc d'esdeveniments arritmogènics malignes.

3. Rellevància i possibles implicacions futures

És important d'escatir quines són les vies moleculars comunes que desencadenen el fenotip cel·lular característic de la MAVD, però també les vies específiques del gen que poden explicar l'expressivitat variable de MAVD en el fenotip i la seva susceptibilitat als desencadenants. Per aquest motiu, les futures línies de recerca també es centraran a seguir avançant en la comprensió clínica de la causalitat genètica i la variabilitat del fenotip. És fonamental combinar les dades d'investigació clínica, genètica i funcional per definir el nivell de patogenicitat de les variants genètiques, i fer una interpretació genètica precisa abans de la translació a la clínica. Per aquest motiu s'ha establert com a objectiu traduir descobriments d'investigació en la presa de decisions clíniques. Concretament es faran estudis funcionals en les línies d'HL-1 editades per PTC, i amb cardiomiòcits derivats d'IPS específics dels pacients, que es basaran en una avaluació clínica precisa de casos índexs i familiars caracteritzats anteriorment pel nostre grup (Campuzano, Alcalde *et al.* 2013; Alcalde, Campuzano *et al.* 2014). Els resultats obtinguts en el nostre model cel·lular en combinació amb paràmetres clínics proporcionaran correlacions genotip-fenotip concloents per a una interpretació adequada, tot ajudant a completar el diagnòstic clínic i a prendre mesures terapèutiques personalitzades. Les futures línies d'investigació del grup inclouen dur a terme el primer estudi sistemàtic, tant a nivell molecular com a nivell cel·lular, per codons de terminació prematurs (PTC), dels gens desmosomals que actualment es reporten com a causa de la MAVD en una línia editada de cèl·lules HL-1 i l'anàlisi exhaustiva corresponent del perfil d'expressió i funcional. Finalment, s'explorarà una teràpia farmacològica putativa basada en la restitució de fenotips cel·lulars que combina un sistema de desintegració mediatitzada sense sentit i un mecanisme de

lectura translacional. Si els resultats són prometedors en aquesta qüestió, pensem fermament que el pas següent seria provar aquest fàrmac en el model animal de malalties i, si té èxit, que fos proposada per a assaigs clínics.

Tot i això, a nivell clínic, encara manca informació sobre el que determina la progressió de la malaltia, la penetració incompleta i la marcada variabilitat de l'expressió del fenotip. La majoria dels estudis han suggerit que es podria relacionar amb una combinació de factors genètics i ambientals: el tipus de variació genètica, la presència de variants genètiques modificadores i/o interaccions ambientals addicionals, com l'exercici, que és un dels objectius d'aquesta proposta. Conèixer l'impacte real dels factors ambientals en l'aparició i la progressió de la MAVD ajudarà a l'estratificació del risc i comportarà més exhaustivitat en la limitació de l'estil de vida.

4. Bibliografia científica generada

Durant el període finançat per La Marató s'han generat les publicacions científiques següents com a resultat del projecte de recerca:

Moncayo *et al.*

Hum Mol Genet. 2016.

Moncayo *et al.*

Nat Rev Cardiol. 2017.