



# **PAPER DE LA CONNEXINA 43 EN LA CICATRITZACIÓ MIOCARDÍACA POSTINFART, EN EL REMODELATGE ADVERS DEL VENTRICLE ESQUERRE I EN LA INSUFICIÈNCIA CARDÍACA**

**Antonio Rodríguez Sinovas**

Institut de Recerca Hospital Universitari Vall d'Hebron

## 1. Resum

### Introducció

La connexina 43 (Cx43) és una proteïna essencial en l'acoblament elèctric cardíac, però també en la propagació del dany cel·lular que es produeix durant un episodi d'isquèmia-reperfusió, així com en la cardioprotecció per preconditionament isquèmic. A més, la Cx43 té un paper important en el procés de cicatrització que es dona en altres teixits, com la pell o la còrnia, encara que el seu paper en la cicatrització cardíaca és desconegut. Resultats previs, obtinguts en teixit ossi, van suggerir que podria existir una relació entre la Cx43 i la lisil oxidasa (LOX), el primer enzim que catalitza la formació dels enllaços covalents entre les fibres de col·lagen (*crosslinks*).

### Objectius

1. Estudiar el paper de la Cx43 en la cicatrització miocardiàca, el remodelatge del ventricle esquerre i en el desenvolupament d'insuficiència cardíaca en models murins de dos tipus: el primer, de sobrecàrrega de pressió després de tractament crònic amb angiotensina II (AngII), i el segon, de remodelatge postinfart de miocardi.
2. Analitzar la participació de LOX en els efectes observats, i la relació que pugui existir entre les dues proteïnes.
3. Caracteritzar els mecanismes involucrats.

### Mètodes i resultats

Per analitzar el paper de la Cx43 en el desenvolupament de la fibrosi miocardiàca hem utilitzat ratolins Cx43<sup>fl/fl</sup> (expressió normal de Cx43) i un model de deficiència induïble de Cx43, el Cx43<sup>Cre-ER (T)/fl</sup> (contingut de Cx43 d'un 50%), tractat amb vehicle o 4-hidroxitamoxifè (4-OHT) per induir la deleció global de l'al·lel de Cx43 que es troba flanquejat per les seqüències PLox.

Alguns dels animals van ser infosos, simultàniament i durant 14 dies, amb solució salina o AngII (1.000 ng/kg/min, com a inductor d'hipertròfia i fibrosi), utilitzant bombes osmòtiques implantades subcutàniament. El tractament amb AngII va induir a una resposta hipertròfica similar en tots els grups, sense importar el nivell d'expressió de Cx43. El contingut de col·lagen miocardiàc, analitzat mitjançant tinció de vermell picrosirius, va ser baix en tots els grups tractats amb sèrum fisiològic (n = 8-9/grup), però va augmentar de manera significativa en tots els infosos amb AngII (n = 8-

10/grup,  $p < 0,05$ ). No obstant això, els animals amb deficiència parcial de Cx43 (ratolins Cx43<sup>Cre-ER(T)/fl</sup> tractats amb vehicle) van presentar una resposta fibròtica exagerada que es va revertir en els ratolins tractats amb 4-OHT, que aboleix l'expressió de Cx43. La resposta fibròtica exagerada observada en ratolins Cx43<sup>Cre-ER(T)/fl</sup>, parcialment deficients, es va associar amb un augment en l'activació de p38 MAPK, i no va ser evident en ratolins heterozigots Cx43<sup>+/-</sup>, amb una deficiència parcial similar, la qual cosa suggereix que aquest efecte és independent dels nivells d'expressió de Cx43. Per contra, la normalització en la deposició de col·lagen observada en ratolins Cx43<sup>Cre-ER(T)/fl</sup> tractats amb 4-OHT, després d'infusió d'AngII, es va correlacionar amb un augment en l'activitat de la metal·loproteïna 9 (MMP9), en l'expressió dels marcadors d'inflamació IL-6 i NOX2, i amb un contingut més alt de macròfags, així com amb una capacitat de diferenciació dels fibroblasts reduïda.

D'altra banda, per analitzar la resposta fibròtica i el remodelatge després de l'infart de miocardi, es van sotmetre grups addicionals a una oclusió coronària transitòria (45 min) seguida de reperfusió (14 dies). Els nostres resultats demostren que l'àrea de la cicatriu postinfart, determinada mitjançant tinció amb vermell picrosirius, va ser significativament inferior tant en els animals Cx43<sup>Cre-ER(T)/fl</sup> tractats amb vehicle (50% d'expressió de Cx43) com en els tractats amb 4-OHT (<5%), en comparació amb els resultats obtinguts en animals Cx43<sup>fl/fl</sup> (15,78±3,42 i 16,54±2,31% enfront de 25,40±3,14 i 22,43±3,88% en ratolins tractats amb vehicle i 4-OHT, respectivament,  $p = 0,027$  per a genotip, ANOVA de dos factors). La reducció en el pes corporal i la dilatació ventricular es van atenuar de manera significativa en els dos grups deficients per Cx43. Aquest efecte protector sobre la mida de la cicatriu es va correlacionar amb una reducció en l'expressió de pro-TGFβ1 en aquests animals.

Adicionalment, aquests resultats es van comparar amb els obtinguts en animals que sobreexpressen LOX. Aquesta comparació sembla constatar que no hi ha una relació clara entre Cx43 i LOX, i que les troballes inicials (sobreexpressió de LOX en els animals deficients per Cx43) són degudes, probablement, a una resposta compensatòria.

## **Conclusions**

La Cx43 té un paper important en el desenvolupament de fibrosi i en el remodelatge ventricular advers. Una reducció en la seva expressió provoca una atenuació de la

deposició de col·lagen, tant després de sobrecàrrega de pressió amb AngII, com després d'infart de miocardi. En el primer cas, els mecanismes es relacionen amb menys capacitat de diferenciació dels fibroblasts, més activitat MMP9 i més acumulació de macròfags en el teixit. En el segon cas, els efectes s'associen amb una expressió més baixa de pro-TGF $\beta$ 1.

## 2. Resultats

### 1. Paper de la connexina 43 en la deposició miocardiàica de col·lagen, en el remodelatge advers del ventricle esquerre i en la insuficiència cardíaca induïts mitjançant sobrecàrrega de pressió després de tractament crònic amb AngII

#### 1.a. Hipertròfia ventricular

El tractament amb AngII durant 14 dies va provocar un augment en la relació entre el pes cardíac i el corporal (CW/BW), indicatiu d'hipertròfia cardíaca, d'una magnitud similar en tots els grups, independentment dels nivells d'expressió de Cx43 (100% d'expressió de Cx43 en els animals Cx43<sup>fl/fl</sup>, 50% en els ratolins Cx43<sup>Cre-ER(T)/fl</sup> i <5% en els Cx43<sup>Cre-ER(T)/fl</sup> injectats amb 4OHT). La manca d'influència de la Cx43 en la resposta hipertròfica a AngII es va poder confirmar mitjançant mesuraments de l'àrea transversal dels cardiomiòcits, així com mitjançant ecocardiografia. D'acord amb aquestes dades, l'AngII va provocar una inducció significativa del marcador hipertròfic ANP en tots els grups (ANOVA de dos factors,  $p < 0,001$ ). Es van obtenir resultats similars en una altra sota d'animals (heterozigots Cx43<sup>+/-</sup>) amb una deficiència parcial de Cx43 semblant a la dels animals Cx43<sup>Cre-ER(T)/fl</sup>.

#### 1.b. Desenvolupament de fibrosi

La quantitat de col·lagen intersticial miocardiàic va ser baixa en tots els grups experimentals que es van tractar amb solució salina, i va oscil·lar entre un 2% i 3% (figura 1). Per contra, el tractament amb AngII durant 14 dies va provocar un augment del contingut de col·lagen en els ratolins Cx43<sup>fl/fl</sup> injectats amb oli des d'un  $2,67 \pm 0,32\%$  fins a un  $7,30 \pm 1,19\%$  ( $p < 0,05$ ) (figura 1A). Ara bé, l'augment en la deposició de col·lagen en resposta a AngII va ser significativament superior en el grup d'animals Cx43<sup>Cre-ER(T)/fl</sup> tractats amb oli, que expressen un 50% del contingut normal de Cx43 (figura 1B).

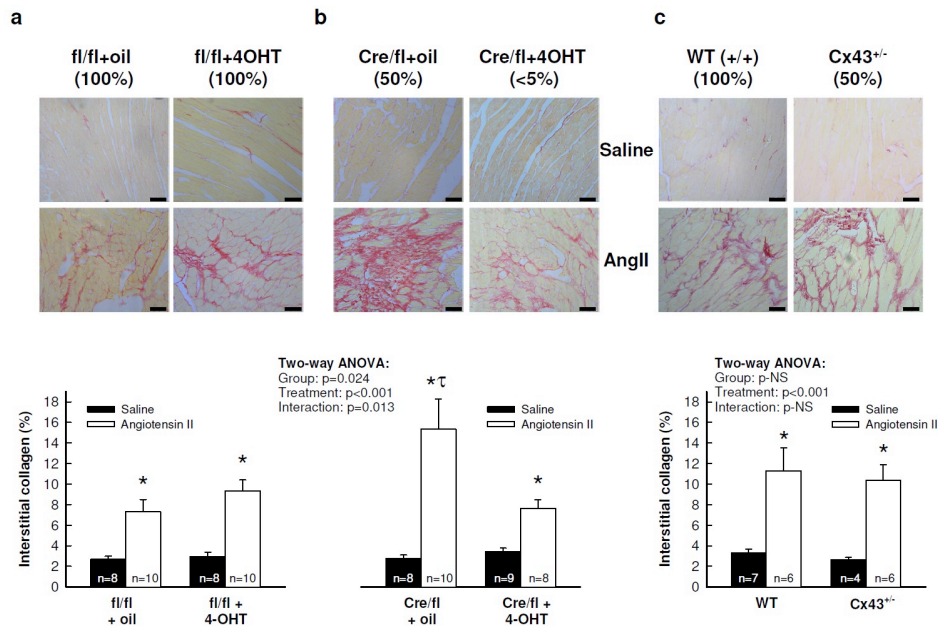


Figure 2

**Figura 1.** Fibrosi cardíaca induïda mitjançant tractament crònic amb AngII en ratolins Cx43<sup>fl/fl</sup>, Cx43<sup>Cre-ER(T)/fl</sup> i Cx43<sup>+/-</sup>. \* ( $p < 0,05$ ) indica diferències significatives enfront del grup tractat amb solució salina corresponent.  $\tau$  ( $p < 0,05$ ) indica diferències significatives davant de la resta de grups tractats amb AngII.

Per avaluar si l'augment marcat en el contingut de col·lagen en resposta a AngII que es va observar en els ratolins Cx43<sup>Cre-ER(T)/fl</sup> + oli podria explicar-se per la deficiència parcial de Cx43 que presenten, es va repetir aquest experiment en un altre model amb una deficiència similar de la proteïna (ratolins Cx43<sup>+/-</sup>). Inesperadament, el tractament amb AngII no va augmentar la deposició de col·lagen en ratolins Cx43<sup>+/-</sup> per sobre dels nivells trobats en animals de fenotip salvatge (WT) (figura 1C). Aquest fet pot suggerir que les troballes obtingudes en ratolins Cx43<sup>Cre-ER(T)/fl</sup> + oli no estan, en realitat, relacionades directament amb la reducció en el nivell d'expressió Cx43.

Els efectes de l'AngII sobre la deposició de col·lagen observats en ratolins Cx43<sup>fl/fl</sup> injectats amb oli no es van modificar quan els animals d'aquest genotip es van tractar amb 4-OHT (figura 1A). Per contra, el marcat increment en els nivells de col·lagen observat en els ratolins Cx43<sup>Cre-ER(T)/fl</sup>, amb deficiència moderada de Cx43, es va revertir quan la delecció de Cx43 va ser gairebé completa (Cx43<sup>Cre-ER(T)/fl</sup> tractats amb 4-OHT) (figura 1B), i es van aconseguir uns valors de col·lagen propers als trobats en ratolins Cx43<sup>fl/fl</sup> després d'AngII (figura 1A).

## 1.c. Anàlisi dels mecanismes involucrats

### *1.c.1. Sobreexpressió paradoxal dels ARNm que codifiquen per proteïnes implicades en la síntesi i degradació del col·lagen en ratolins deficients per Cx43*

Hem analitzat l'expressió d'ARNm que codifiquen per proteïnes involucrades en la síntesi (COL1A1, TGF $\beta$ 1, P4HA1), maduració (LOX) i degradació (TIMP1, TIMP2) del col·lagen, tant en animals de fenotip salvatge (Cx43<sup>fl/fl</sup>) com de deficients per Cx43, i infosos amb solució salina o AngII. Així, els cors dels animals tractats amb solució salina, tant de ratolins Cx43<sup>fl/fl</sup> com d'animals Cx43<sup>Cre-ER(T)/fl</sup> tractats amb oli (50% d'expressió de Cx43) van presentar nivells similars de tots els ARNm estudiats. Per contra, els cors d'animals Cx43<sup>Cre-ER(T)/fl</sup> injectats amb 4-OHT van presentar una inducció marcada de COL1A1, TGF $\beta$ 1, LOX i TIMP1.

El tractament amb AngII va augmentar l'expressió d'aquests quatre ARNm en ratolins Cx43<sup>fl/fl</sup> i en animals Cx43<sup>Cre-ER(T)/fl</sup> injectats amb oli, però no en els ratolins amb una marcada deficiència de Cx43 (Cx43<sup>Cre-ER(T)/fl</sup> + 4-OHT). En aquest últim grup, els nivells d'ARNm de COL1A1, TGF $\beta$ 1 i LOX, tot i que encara eren elevats, van ser significativament més baixos que en els ratolins infosos amb solució salina.

### *1.c.2. L'augment en la deposició de col·lagen en resposta a AngII en cors parcialment deficients per Cx43 (Cx43<sup>Cre-ER(T)/fl</sup> + oli) es correlaciona amb un augment en l'activació de p38 MAPK*

La deposició augmentada de col·lagen induïda després del tractament amb AngII en els ratolins Cx43<sup>Cre-ER(T)/fl</sup> injectats amb oli (50% d'expressió de Cx43) es va associar amb un increment en l'activació de p38 MAPK. Aquesta fosforilació augmentada de p38 MAPK no es va observar en els ratolins Cx43<sup>+/-</sup> tractats amb AngII, que no van mostrar aquest increment en la deposició de col·lagen (figura 1C).

### *1.c.3. La normalització del contingut de col·lagen en cors de ratolins Cx43<sup>Cre-ER(T)/fl</sup> injectats amb 4-OHT i tractats amb AngII s'associa amb més activitat de la metal·loproteïnasa 9 (MMP9)*

Mitjançant zimografia en gelatina de mostres de miocardi de ratolins vam poder demostrar una activitat augmentada d'MMP9 en animals amb absència gairebé total de Cx43 (Cx43<sup>Cre-ER(T)/fl</sup> + 4-OHT), en comparació amb la resta de grups, tant després del tractament amb solució salina com amb AngII. No es van observar diferències significatives en l'activitat d'MMP2.

#### *1.c.4. La deleció de Cx43 en els ratolins Cx43<sup>Cre-ER(T)/fl</sup> injectats amb 4-OHT s'associa amb un augment en l'expressió de marcadors d'inflamació*

La deleció de Cx43 després del tractament amb 4-OHT en ratolins Cx43<sup>Cre-ER(T)/fl</sup> va provocar un gran increment en els nivells miocardiàcs d'ARNm d'IL-6 i NOX2, tant en animals infosos amb solució salina com amb AngII. A més, mitjançant tinció immunohistoquímica de seccions cardíaques, es va demostrar que aquests cors presentaven un increment en l'expressió del marcador de macròfags LAMP-2/Mac-3 i d'MMP9, tant després de la infusió de solució salina com d'AngII.

#### *1.c.5. Estudis en fibroblasts aïllats*

Els fibroblasts cardíacs aïllats d'animals amb deficiència marcada de Cx43 (Cx43<sup>Cre-ER(T)/fl</sup> + 4-OHT) van presentar un fenotip anormal, que incloïa mida reduïda i nuclis altament refringents. A més, aquestes cèl·lules van mostrar una reducció en l'expressió d' $\alpha$ -SMA i SM22 $\alpha$ , dos marcadors de diferenciació cel·lular.

#### 1.d. Comparació dels resultats obtinguts en animals Cx43<sup>Cre-ER(T)/fl</sup> amb el que passa en ratolins amb sobreexpressió de LOX

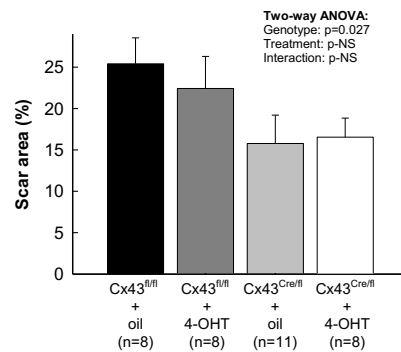
La sobreexpressió de LOX humana en un model transgènic en ratolí accelera el remodelatge cardíac i agreuja la disfunció i hipertròfia induïdes mitjançant tractament crònic amb AngII. En aquests animals, i al contrari del que passava en els animals deficients per Cx43 tractats amb 4-OHT, es va observar una resposta fibròtica més gran, encara que sí que van compartir l'augment en l'infiltrat inflamatori miocardiàc i una expressió exacerbada de marcadors proinflamatoris. Aquests resultats no avalen una relació clara entre Cx43 i LOX.

## **2. Paper de la connexina 43 en la cicatrització miocardiàca, en el remodelatge advers del ventricle esquerre i en la insuficiència cardíaca després d'infart de miocardi**

### 2.a. Mida de l'àrea de la cicatriu postinfart

L'àrea de la cicatriu postinfart, determinada mitjançant tinció de vermell picrosirius, realitzada 14 dies després de l'oclusió coronària transitòria (45 min), es va reduir de manera significativa en els ratolins amb deficiència de Cx43 (Cx43<sup>Cre-ER(T)/fl</sup>). Això va ser així tant en els animals tractats amb oli (50% d'expressió Cx43) com en els injectats amb 4-OHT (<5% d'expressió Cx43), en comparació amb els resultats obtinguts en els

animals Cx43<sup>fl/fl</sup>, que tenen nivells normals de Cx43 (16,10±2,16% per als dos grups d'animals deficientes per Cx43 enfront de 23,91±2,44% per als dos grups Cx43<sup>fl/fl</sup>, p = 0,022, prova *t* de Student) (figura 2).



**Figura 2.** Mida de l'íngart, respecte a l'àrea total, determinada mitjançant tinció de vermell de picrosirius, en seccions cardíques obtingudes dels 4 grups experimentals.

### 2.b. Canvis en l'expressió de marcadors de cicatrització mitjançant transferència de proteïnes (Western blot)

Mitjançant ANOVA de dos factors es va observar un augment significatiu en l'expressió d'NF- $\kappa$ B, pro-TGF $\beta$ 1 i de la forma activa de TGF $\beta$ 1, juntament amb un augment molt lleuger en SMAD2/3, en els animals que havien patit una oclusió coronària 14 dies abans. No obstant això, en els animals deficientes per Cx43 (tant els tractats amb 4-OHT com amb oli), l'increment en pro-TGF $\beta$ 1 va ser inferior i, de fet, les diferències no van arribar a la significació estadística respecte als grups control corresponents.

### 2.c. Comparació entre els resultats obtinguts en animals Cx43<sup>Cre-ER(T)/fl</sup> amb el que passa en ratolins amb sobreexpressió de LOX

La sobreexpressió de LOX no va modificar la mida de la cicatriu postíngart, determinada com a àrea de fibrosi en l'àrea en risc mitjançant tinció de vermell de picrosirius. Tampoc va afectar la deposició de col·lagen en zones remotes del cor (6,57±0,85 enfront de 7,38±0,45% en WT i TgLOX, respectivament, p-NS). Aquestes dades novament qüestionen que hi hagi una relació clara entre Cx43 i LOX.



### 3. Rellevància i possibles implicacions futures

El nostre estudi demostra que la deficiència de connexina 43 (Cx43) provoca una reducció en la deposició de col·lagen, és a dir, en el desenvolupament de fibrosi, durant el remodelatge ventricular advers.

En el cas del remodelatge ventricular per sobrecàrrega de pressió, tal com passa durant el tractament amb angiotensina II, la deficiència de Cx43 s'associa amb una reducció en la fibrosi intersticial, un efecte que sembla causat per una major activitat de la metal·loproteïnasa 9, un infiltrat inflamatori més gran i menys capacitat dels fibroblasts per diferenciar-se. És cert que, probablement a causa de peculiaritats del model animal utilitzat, cal una deficiència molt marcada de Cx43 per observar aquest efecte beneficiós. En qualsevol cas, les nostres dades donen suport a resultats previs obtinguts en altres teixits, com la pell o la còrnia, en els quals es va demostrar que la reducció dels nivells o de la funcionalitat de la Cx43 (mitjançant cremes amb pèptids inhibitoris, per exemple) provoca una millor cicatrització, i més ràpida, després de diversos tipus de lesions.

En el cas del remodelatge ventricular postinfart, hem demostrat que la reducció dels nivells de Cx43, en aquest cas tant de manera moderada com marcada, provoca una disminució en la mida de la cicatriu postinfart. Aquest efecte s'associa a una expressió més baixa de pro-TGF $\beta$ 1, la qual cosa podria explicar, almenys en part, aquestes troballes. Les limitacions temporals del model (la mortalitat augmentaria en cas d'un seguiment superior als 14 dies postreperfusió) han fet inviable esbrinar què passa a més llarg termini. Però sembla probable que aquesta menor cicatrització postinfart pot donar lloc a una reducció en el remodelatge ventricular advers i, per tant, a un menor desenvolupament de la insuficiència cardíaca.

Per tant, el desenvolupament de fàrmacs capaços de disminuir la funcionalitat o l'expressió de la Cx43 podria convertir-se en una eina molt important per reduir el desenvolupament de fibrosi i la taxa d'insuficiència cardíaca associada. Cal considerar que les malalties cardiovasculars continuen sent la principal causa de mort a escala global i, entre elles, l'infart de miocardi és la primera malaltia cardiovascular. En el cas de l'infart, la millora en els tractaments actuals ha fet que cada vegada més pacients sobrevisquin a l'episodi agut, però ho fan amb una funció deteriorada, amb

desenvolupament d'hipertròfia i fibrosi, i aparició d'insuficiència cardíaca. Així mateix, la hipertensió és una comorbiditat molt freqüent en pacients cardiovasculars, que acaba donant lloc a remodelatge ventricular amb aparició de fibrosi. Qualsevol tractament encaminat a reduir l'aparició de fibrosi, una diana òrfena actualment, tindrà una gran repercussió sobre la qualitat de vida d'aquests pacients i reduirà els costos del sistema sanitari.

No obstant això, cal reconèixer que l'aplicació de teràpies encaminades a reduir la funció o expressió de Cx43 no serà senzilla. Una reducció en els nivells de Cx43 s'ha associat amb una alta incidència d'arrítmies. Això seria una limitació important. Per solucionar aquest problema hi ha diverses possibilitats. En el cas de l'infart, es podrien administrar els inhibidors o siRNA directament, i de manera selectiva, a l'àrea en risc, amb catèters intracoronaris, una cosa que és factible, tal com hem demostrat en altres estudis. Seria més complex en el cas de la hipertensió, que afecta tot l'òrgan. En aquest sentit, estudis posteriors hauran d'analitzar si aquests efectes sobre el desenvolupament de fibrosi són deguts a la seva participació com a canals en les *gap junctions* (amb la consegüent afectació de les arrítmies), o accions independents d'aquestes, com pot ser com a factor de regulació transcripcional. En aquest cas es podrien idear teràpies encaminades a actuar específicament sobre aquesta funció.

Per tant, les conclusions d'aquest projecte són les següents:

#### A. Respecte al remodelatge després de sobrecàrrega de pressió induïda mitjançant tractament crònic amb AngII

1. La deficiència moderada de Cx43 (50%) provoca un increment molt marcat en la deposició de col·lagen després del tractament amb angiotensina II, que sembla independent de la deficiència de Cx43, i s'associa a un augment en l'activació de p38 MAPK.
2. La deficiència marcada de Cx43 produeix una reducció en la deposició de col·lagen sobre l'esperada per a aquest genotip després del tractament amb angiotensina II, un efecte associat amb una major activitat d'MMP9, més infiltrat inflamatori i una capacitat reduïda dels fibroblasts per diferenciar-se.

## B. Respecte al remodelatge després de l'infart de miocardi

1. La deficiència de Cx43 (tant moderada com marcada) produeix una reducció en la mida de la cicatriu postinfart. Aquest efecte s'associa amb una expressió més baixa de pro-TGFβ1.

## **4. Bibliografia científica generada**

### **Publicacions**

Galan M, Varona S, Guadall A, Orriols M, Navas M, Aguiló S, de Diego A, Navarro MA, García-Dorado D, Rodríguez-Sinovas A, Martínez-González J, Rodríguez C.

*Lysyl oxidase over-expression accelerates cardiac remodeling and aggravates angiotensin II-induced hypertrophy.*

FASEB J 2017;31:3787-3799. DOI: 10.1096/fj.201601157RR.

Rodríguez-Sinovas A, Ruiz-Meana M, Denuc A, García-Dorado D.

*Mitochondrial Cx43, a pivotal component of cardiac preconditioning.*

BBA-Biomembranes 2018;1860:174-181. DOI: 10.1016/j.bbamem.2017.06.011.

Valls-Lacalle L, Negre-Pujol C, Rodríguez C, Varona S, Valera-Cañellas A, Consegal M, Martínez-González J, Rodríguez-Sinovas A.

*Opposite Effects of Moderate and Extreme Cx43 Deficiency in Conditional Cx43-Deficient Mice on Angiotensin II-Induced Cardiac Fibrosis.*

Cells 2019;8:E1299. DOI: 10.3390/cells8101299.

Diez ER, Sánchez JA, Prado NJ, Ponce Zumino AZ, García-Dorado D, Miatello RM, Rodríguez-Sinovas A.

*Ischemic Postconditioning Reduces Reperfusion Arrhythmias by Adenosine Receptors and Protein Kinase C Activation but Is Independent of K(ATP) Channels or Connexin 43.*

Int J Mol Sci 2019;20:E5927. DOI: 10.3390/ijms20235927.

### **Comunicacions en congressos**

Valls-Lacalle L, Negre-Pujol C, Valera-Cañellas A, Varona S, Martínez-González J, Rodríguez C, García-Dorado D, Rodríguez-Sinovas A.

*Extreme connexin 43 deficiency in mice protects against collagen deposition in angiotensin II-induced myocardial hypertrophy.*

American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2017, Anaheim, Estats Units, 11-15 de novembre de 2017.

Publicat a: *Circulation* 2017; 136(Suppl1): A16413.

Valls-Lacalle L, Pecoraro M, Varona S, Martínez-González J, Rodríguez C, García-Dorado D, Rodríguez-Sinovas A.

*Human lysyl oxidase overexpression does not modify infarct size in mice.*

52th Annual Scientific Meeting of the European Society for Clinical Investigation, Barcelona, Espanya, 30 de maig - 1 de juny de 2018.

Publicat a: *European Journal of Clinical Investigation* 2018; 48(Suppl.1): 122-123.

Valls-Lacalle L, Negre-Pujol C, Valera-Cañellas A, Varona S, Martínez-González J, Rodríguez C, García-Dorado D, Rodríguez-Sinovas A.

*La deficiencia extrema de conexina 43 en ratón se asocia, en condiciones basales, con sobreexpresión de ARNm codificantes para proteínas involucradas en la cicatrización cardíaca.*

SEC 2018 - Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares, octubre de 2018, Sevilla, Espanya.

Publicat a: *Revista Española de Cardiología* 2018; 71(Supl. 1): 1191.