

Expresión fenotípica y proteómica diferencial ventrículo izquierdo – ventrículo derecho en la miocardiopatía hipertrófica sarcomérica por MYH7 y MYBPC3

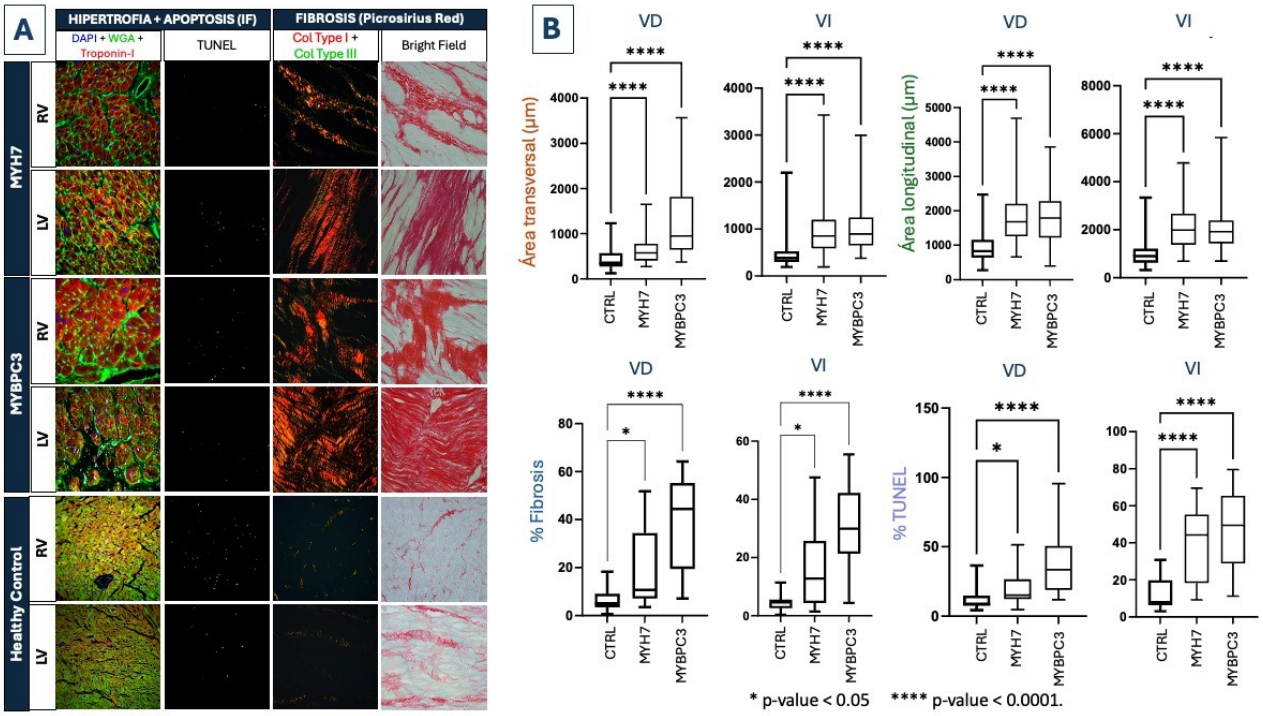
Andrea Arenas Loriente(1), Lidia Frejo(2), Rashel Aguilar(2), Núria Solanes Batlló(2), Montserrat Rigol Muxart(2), Anna Moles Rivera(1), Juan José Rodríguez Arias(1), Joan Llevadot Sesmilo(1), Daniel Martínez(3), Marta Farrero Torres(1), María Ángeles Castel Lavilla(1), Eduard Solé González(1), Pedro J. Caravaca Pérez(1), Juan Antonio López del Olmo(4) y Ana García Álvarez(1) de (1)Servicio de Cardiología. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona - España, (2)Institut d'investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona - España, (3)Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona - España y (4)Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid - España

Introducción: La miocardiopatía hipertrófica (MCH) sarcomérica, causada por mutaciones mayoritariamente en MYH7 y MYBPC3 presenta una marcada heterogeneidad fenotípica. Aunque el remodelado del ventrículo izquierdo (VI) es el rasgo dominante, la afectación del ventrículo derecho (VD) no es infrecuente y tiene impacto pronóstico. Los mecanismos que determinan la expresión diferencial entre cavidades están escasamente caracterizados. El objetivo fue caracterizar la afectación VD-VI en tejido miocárdico de pacientes con MCH mediante un abordaje histológico y proteómico integrado.

Métodos: Estudio traslacional de corazones explantados de pacientes con MCH sarcomérica con mutaciones MYH7 (n=5) y MYBPC3 (n=5) que recibieron un trasplante cardiaco. Se realizó caracterización histológica y proteómica comparativa de muestras de VI y VD, incluyendo hipertrofia y apoptosis de cardiomiocitos mediante inmunofluorescencia (aglutinina, TUNEL, troponina), fibrosis (picrosirius red) y expresión proteica diferencial (OLINK). Como controles (n=6), se incluyeron muestras de donantes de válvulas cardíacas sin historia de cardiopatía.

Resultados: El análisis histológico evidenció características distintivas de la MCH frente a controles, con aumento del tamaño de los cardiomiocitos, desorganización arquitectural y mayor depósito de colágeno respecto a controles en ambos ventrículos (Figura 1A: Inmunofluorescencia y picrosirius red; Figura 1B: cuantificación histológica en VD y VI según genotipo vs controles).
En la comparación entre ventrículos, se observaron diferencias VD–VI según genotipo. En MYH7, el VI presentó mayor hipertrofia y fibrosis respecto al VD (área transversal $p<0,0001$; fibrosis $p=0,0018$; colágeno III $p=0,030$). En cambio, en MYBPC3, la afectación fue más homogénea, sin diferencias significativas, con tendencia a mayor apoptosis en VD ($p=0,055$) (Tabla 1).
El análisis proteómico reveló patrones diferenciales entre cavidades: el VI mostró predominio de programas metabólicos oxidativos y biosintéticos, mientras que el VD presentó enriquecimiento de vías de matriz extracelular, adhesión celular y remodelado estructural.

Conclusiones: La integración de histología y proteómica en muestras de MCH sarcomérica sugiere una asimetría metabólico-estructural biventricular que podría estar influida por el sustrato genético.



Comparación VD–VI basada en mediciones histológicas individuales según genotipo (MYBPC3 vs MYH7).

	MYBPC3			MYH7		
Variable	**VD**	**VI**	**p**	**VD**	**VI**	**p**
Núcleos TUNEL (%)	44.4 (19.4–55.2)	29.9 (21.3–42.2)	0.055	10.7 (7.05–34.4)	12.8 (4.3–25.7)	0.561
Área transversal (μm^2)	950 (649–1813)	893 (651–1249)	0.087	576 (407–777)	850 (587–1199)	**<0.0001**
Área longitudinal (μm^2)	1792 (1227–2283)	1918 (1423–2388)	0.065	1677 (1263–2200)	1983 (1371–2665)	**0.006**
Fibrosis (%)	33.4 (18.8–50.7)	49.4 (28.9–65.5)	0.210	15.0 (12.2–26.5)	44.3 (18.3–55.3)	**0.0018**
Colágeno tipo I (%)	5.3 (2.2–11.8)	7.8 (2.7–15.9)	0.710	4.3 (2.6–5.6)	7.4 (3.65–11.5)	0.198
Colágeno tipo III (%)	6.1 (3.9–8.1)	6.8 (3.9–10.9)	0.158	4.0 (2.65–7.3)	9.0 (3.55–12.3)	**0.030**

Datos expresados como mediana (rango intercuartílico)