

**UNIVERSIDAD TÉCNICA DEL NORTE**  
**FACULTAD DE INGENIERÍA EN CIENCIAS AGROPECUARIAS Y**  
**AMBIENTALES**  
**CARRERA DE INGENIERÍA EN BIOTECNOLOGÍA**



**TÍTULO DEL TRABAJO DE TITULACIÓN**

**ANÁLISIS BIOINFORMÁTICO DEL GENOMA Y PROTEOMA HUMANO EN  
DIFERENTES SUBTIPOS CELULARES QUE CONFORMAN EL CORAZÓN**

PLAN DE TRABAJO DE TITULACIÓN PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
INGENIERO/A EN INGENIERÍA EN BIOTECNOLOGÍA

**AUTOR/A:**

NIETO JARAMILLO KAROL ALEXANDRA

**DIRECTOR:**

Blgo. PEDRO MIGUIEL BARBA ESTRELLA. MSc

**Ibarra – Ecuador**

**2022**

# UNIVERSIDAD TÉCNICA DEL NORTE



FACULTAD DE INGENIERÍA EN CIENCIAS AGROPECUARIAS Y AMBIENTALES

CARRERA DE INGENIERÍA EN BIOTECNOLOGÍA

## CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR

Por medio del presente yo Blgo. Pedro Barba MSc, certifico que la Srta. Karol Alexandra Nieto Jaramillo, portadora de la cedula de ciudadanía Nro. 1723985592. Ha trabajado en el desarrollo del trabajo de titulación **“ANÁLISIS BIOINFORMÁTICO DEL GENOMA Y PROTEOMA HUMANO EN DIFERENTES SUBTIPOS CELULARES QUE CONFORMAN EL CORAZÓN”**, previo a la obtención del título de Ingeniera en Biotecnología, para lo cual doy mi aprobación del trabajo final.

Es todo en cuanto puedo certificar en honor a la verdad

Atentamente:

Blgo. Pedro Barba MSc.

**DIRECTOR DE TESIS**



**UNIVERSIDAD TÉCNICA DEL NORTE**  
FACULTAD INGENIERÍA EN CIENCIAS AGROPECUARIAS Y AMBIENTALES  
**CARRERA DE INGENIERÍA EN BIOTECNOLOGÍA**

UNIVERSIDAD ACREDITADA RESOLUCIÓN NRO. 001-073-CEAACES-2013-13  
Ibarra-Ecuador

**CERTIFICACIÓN TRIBUNAL TUTOR TRABAJO DE**  
**TITULACIÓN**

Ibarra, 10 mayo del 2022

Para los fines consiguientes, una vez revisado el documento en formato digital el trabajo de titulación: **“ANÁLISIS BIOINFORMÁTICO DEL GENOMA Y PROTEOMA HUMANO EN DIFERENTES SUBTIPOS CELULARES QUE CONFORMAN EL CORAZÓN”**, de autoría de la señorita Karol Alexandra Nieto Jaramillo estudiante de la Carrera de **INGENIERÍA EN BIOTECNOLOGÍA** el tribunal tutor **CERTIFICAMOS** que la autora ha procedido a incorporar en su trabajo de titulación las observaciones y sugerencia realizadas por este tribunal.

Atentamente,

**TRIBUNAL TUTOR**

**FIRMA**

Blgo. Pedro Barba. MSc

**DIRECTOR TRABAJO TITULACIÓN**

Ing. Santiago Zarate. MSc

**MIEMBRO TRIBUNAL TUTOR TRABAJO DE TITULACIÓN**

Ing. Andrea Chiliquinga. MSc

**MIEMBRO TRIBUNAL TUTOR TRABAJO DE TITULACIÓN**

**MISIÓN INSTITUCIONAL:** Contribuir al desarrollo educativo, científico, tecnológico, socioeconómico y cultural de la región norte del país. Formar profesionales críticos, humanistas y éticos comprometidos con el cambio social.



# UNIVERSIDAD TÉCNICA DEL NORTE

## BIBLIOTECA UNIVERSITARIA

### AUTORIZACIÓN DE USO Y PUBLICACIÓN A FAVOR DE LA UNIVERSIDAD TÉCNICA DEL NORTE

#### 1. IDENTIFICACIÓN DE LA OBRA

En cumplimiento del Art. 144 de la Ley de Educación Superior, hago la entrega del presente trabajo a la Universidad Técnica del Norte para que sea publicado en el Repositorio Digital Institucional, para lo cual pongo a disposición la siguiente información:

DATOS DE CONTACTO			
CÉDULA DE IDENTIDAD:	1723985592		
APELLIDOS Y NOMBRES:	Karol Alexandra Nieto Jaramillo		
DIRECCIÓN:	La Victoria		
EMAIL:	<a href="mailto:kanietoj@utn.edu.ec">kanietoj@utn.edu.ec</a>		
TELÉFONO FIJO:	2615717	TELÉFONO MÓVIL:	0985188618

DATOS DE LA OBRA	
TÍTULO:	Análisis Bioinformático Del Genoma Y Proteoma Humano En Diferentes Subtipos Celulares Que Conforman El Corazón
AUTOR (ES):	Karol Alexandra Nieto Jaramillo
FECHA: DD/MM/AAAA	11 de mayo de 2022
SOLO PARA TRABAJOS DE GRADO	
PROGRAMA:	<input checked="" type="checkbox"/> PREGRADO <input type="checkbox"/> POSGRADO
TITULO POR EL QUE OPTA:	Ingeniera en Biotecnología
ASESOR /DIRECTOR:	Bigo. Pedro Barba. MSc

#### 2. CONSTANCIAS

El autor (es) manifiesta (n) que la obra objeto de la presente autorización es original y se la desarrolló, sin violar derechos de autor de terceros, por lo tanto la obra es original y que es (son) el (los) titular (es) de los derechos patrimoniales, por lo que asume (n) la responsabilidad sobre el contenido de la misma y saldrá (n) en defensa de la Universidad en caso de reclamación por parte de terceros.

Ibarra, a los 11 días del mes de mayo de 2022

EL AUTOR:

(Firma).....

Nombre: Karol Alexandra Nieto Jaramillo

## AGRADECIMIENTO

Quiero agradecer primero a Dios, su fidelidad y amor siempre me han fortalecido y guiado con gracia y misericordia para poder continuar y alcanzar mis metas,

A mis padres quienes han sido mi apoyo incondicional, en especial a mi papi Vinicio Nieto quien me ha inspirado y ha creído en mi en todo momento,

El desarrollo de este trabajo no hubiese sido posible sin la dirección de PhD. Andrés López Cortés, a quien agradezco de manera especial por haberme dado la gran oportunidad de formar parte de su equipo, sin duda un excelente profesional y ser humano que no dudó en compartir sus conocimientos, y ayudarme a dar mis primeros pasos en el área de la investigación biomédica, siempre estaré agradecida por haber contado con su apoyo,

A Msc. Pedro Miguel Barba por haberme brindado la paciencia necesaria para desarrollar un trabajo de calidad, agradezco su amistad y apoyo, durante el proceso de titulación. De igual forma a mis asesores, por aportar sus valiosos comentarios que me han ayudado a perfeccionar este trabajo,

A todos los excelentes docentes que tuve durante mi desarrollo profesional como el Ing. Santiago Zárate, Ing, Andrea Chiliquinga, Ing, Luz Marina Pereira, Ing. Evelyn Calderón y Ing. Valeria Olmedo, quienes me inspiraron a desarrollarme como mujer y profesional en esta hermosa carrera,

## **DEDICATORIA**

Desde lo más sincero de mi corazón dedico este trabajo a mi familia, especialmente a mis hermanos David y Ariel, espero poder ser un ejemplo para ellos y alentarles a lograr todo lo que se propongan, siempre estaré ahí para ellos,

Sin duda una de las razones más fuertes que tuve a lo largo de toda mi carrera fue mi papá, a quien le dedico este logro; todo mi esfuerzo y constancia fueron gracias a que él creía en mí en todo momento,

A mi madre, que ha trabajado duro porque nunca me falte nada, y me ha dado el ejemplo de una mujer fuerte y trabajadora; agradezco su paciencia y fortaleza que me han ayudado durante todo este tiempo,

A Ervin, quien me ha inspirado con su excelencia y profesionalismo, así como a mis amigas Andrea Bastidas, Keila Ruiz, Karen Rivera, Jazmín Garrido, Noemí y Nahary Casanova, quienes me han ayudado y siempre han estado conmigo.

## ÍNDICE DE CONTENIDO

AGRADECIMIENTO .....	v
DEDICATORIA.....	vi
CAPÍTULO I.....	15
1. INTRODUCCIÓN .....	15
1.1 Antecedentes.....	15
1.2 Planteamiento del problema.....	17
1.3 Justificación .....	18
1.4 Pregunta directriz.....	19
1.5 Objetivos.....	19
1.5.1 Objetivo general. ....	19
1.5.2 Objetivos específicos.....	19
CAPÍTULO II.....	20
2. MARCO TEÓRICO.....	20
2.1. El corazón humano .....	20
2.1.1. Histología del corazón .....	21
2.1.1.1. Endocardio .....	21
2.1.1.2. Miocardio .....	23
2.1.1.3. Epicardio .....	23
2.1.2. Tipos celulares cardíacos .....	23
2.2. Ciencias Ómicas .....	24
2.2.1. Transcriptómica .....	25
2.2.1.1. Análisis de Single Cell ARN sequencing.....	26
2.2.2. Proteómica .....	27
2.2.2.1. Análisis de redes en biología.....	28
2.2.2.2. Teoría de Grafos.....	29
• Enlaces directos:.....	29

• Enlaces indirectos:.....	29
• Enlaces ponderados:.....	29
2.2.2.3. Redes de interacción proteína- proteína.....	30
2.2.2.4. Interactoma.....	31
2.2.2.5. Métricas o Medidas en el análisis de redes.....	31
• La centralidad de proximidad:.....	31
• La centralidad de intermediación.....	31
• Grado de centralidad.....	32
2.3. Ontología Genética.....	33
2.3.1. Función Molecular.....	33
2.3.2. Componente celular.....	34
2.3.3. Procesos Biológicos.....	34
CAPÍTULO III.....	35
3. METODOLOGÍA.....	35
3.1. Datos de expresión de ARN individual.....	35
3.2. Interactoma proteína-proteína.....	36
3.3. Análisis ontología génica.....	37
CAPÍTULO IV.....	38
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	38
4.1. Sobre expresión génica en el corazón humano.....	38
4.1.1. Fibroblastos I, II y III.....	39
4.1.2. Cardiomiocito auricular.....	41
4.1.3. Cardiomiocito Ventricular I, II y III.....	44
4.1.4. Cardiomiocito Citoplasmático I y II.....	46
4.1.5. Pericitos.....	48
4.1.6. Macrófagos.....	49
4.1.7. Endoteliales I y II.....	50

4.1.8.	Adipocitos .....	51
4.1.9.	Células vasculares de músculo liso.....	52
4.1.10.	Células Neuronales.....	54
4.2.	Red de interacción proteína - proteína.....	55
4.2.1.	Subunidad 1 reguladora de fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3KR1) .....	56
4.2.2.	Proteína 7 relacionada con la autofagia (ATG7) .....	58
4.2.3.	Fibronectina 1 (FN1) .....	58
4.2.4.	Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR).....	60
4.2.5.	Actina en la contracción del corazón (ACTN2) .....	60
4.3.	Ontología génica del corazón .....	62
4.3.1.	Actina.....	62
4.3.2.	Adhesión .....	64
4.3.3.	Vías de señalización.....	66
4.3.3.1.	Vía de señalización AMPK.....	67
4.3.3.2.	Vía de señalización adrenérgica en cardiomiocitos .....	68
4.3.3.3.	Vía de señalización cGMP-PKG.....	69
4.3.3.4.	Vía de señalización PI3K-Akt.....	69
4.3.3.5.	Vía de señalización de apelina .....	70
CAPÍTULO V .....		73
5.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	73
5.1.	Conclusiones.....	73
5.2.	Recomendaciones .....	73
ANEXOS .....		88

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diferencia entre análisis de secuenciación de células individuales y análisis convencional de secuenciación. Obtenido de (Harris, 2020) .....	16
Figura 2. Sección de corazón humano. Venas, Arterias y Cavidades .....	20
Figura 3. Pericardio del corazón. Pared interna, externa y líquido pericardial. ....	21
Figura 4. Matrices Adyacentes para Grafos .....	30
Figura 5. Representación del Valor Z en función de la sobre expresión y sub expresión génica.....	36
Figura 6. Datos de análisis de secuenciación de ARN de una sola célula de Fibroblastos en el corazón.....	40
Figura 7. Datos de análisis de secuenciación de ARN de una sola célula de Cardiomiocitos Auriculares en el corazón.. ....	43
Figura 8. Datos de análisis de secuenciación de ARN de una sola célula de Cardiomiocitos Ventriculares en el corazón.. ....	44
Figura 9. Datos de análisis de secuenciación de ARN de una sola célula de Cardiomiocitos Citoplasmáticos en el corazón.. ....	47
Figura 10. Datos de análisis de secuenciación de ARN de una sola célula Pericitos en el corazón.....	48
Figura 11. Datos de análisis de secuenciación de ARN de una sola célula de Macrófagos en el corazón.....	49
Figura 12. Datos de análisis de secuenciación de ARN de una sola célula de células Endoteliales en el corazón.....	50
Figura 13. Datos de análisis de secuenciación de ARN de una sola célula de Adipocitos en el corazón.....	52
Figura 14. Datos de análisis de secuenciación de ARN de una sola célula de células Vasculares de Músculo Liso en el corazón. ....	53
Figura 15. Datos de análisis de secuenciación de ARN de una sola célula de células neuronales en el corazón.....	54
Figura 16. (A) Red de interacción PPI de proteínas sobre expresadas en el corazón humano con fisiología normal generado con STRING. La red se compone de 366 nodos y 1670 interacciones. La diferencia de color de los nodos indica el grado de centralidad. El grado de centralidad 1 en amarillo y el mayor grado de centralidad en morado. (B) Aumento de la red PPI de las 5 proteínas con mayor grado de centralidad. ....	55

Figura 17. Vía de señalización PI3K- Akt. Funciones principales de la vía, crecimiento celular, apoptosis, metabolismo de la glucosa, supervivencia celular, progresión del ciclo celular y síntesis de proteínas. ....	57
Figura 18. Fibronectina unida al colágeno interactuando con actina .....	59
Figura 19. Base estructural del cardiomiocito formado por fibras musculares. El sarcómero está formado por filamentos de actina y miosina. Se puede apreciar el disco Z de color azul en la fibra muscular.....	61
Figura 20. Mapa de enriquecimiento de genes sobre expresados en el corazón humano relacionados a la actina. En la gráfica se expresan los valores de P ajustado para los procesos biológicos que están relacionados con actina. Cada círculo representa un proceso biológico, los círculos enumerados representan aquellos señalados en el recuadro. El color naranja representa los procesos biológicos y el color rosa representa las vías de señalización de la base de datos KEGG. ....	63
Figura 21. Proceso de contracción del musculo. Por intervención de energía y calcio el sarcómero se contrae. ....	64
Figura 22. Mapa de enriquecimiento de genes sobre expresados en el corazón humano relacionados a la adhesión. En la gráfica se expresan los valores de P ajustado para los procesos biológicos que están relacionados con adhesión. Cada círculo representa un proceso biológico, los círculos enumerados representan aquellos señalados en el recuadro. El color naranja representa los procesos biológicos y el color rosa representa las vías de señalización de la base de datos KEGG. ....	65
Figura 23. Mapa de enriquecimiento de vías de señalización de los genes sobre expresados en el corazón humano. En la gráfica se expresan los valores de P ajustado de las vías de señalización significativas. Cada círculo representa una vía de señalización, los círculos enumerados representan aquellos señalados en el recuadro.....	66
Figura 24. Receptores adrenérgicos beta y respuesta funcional contractilidad. Obtenido de (Madamanchi, 2007).....	68
Figura 25. Vía de señalización Apelina. Funciones principales de la vía, crecimiento celular, apoptosis, metabolismo de la glucosa, supervivencia celular, progresión del ciclo celular y síntesis de proteínas .....	71

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tipos celulares y su función en el corazón.....	22
Tabla 2. Resultados Sobre expresión de genes.....	38
Tabla 3. Las 5 proteínas con mayor grado de centralidad en la red PPI.....	56

## RESUMEN

Debido a la prevalencia y a las significativas tasas de mortalidad de las enfermedades cardíacas, es necesaria una caracterización molecular y celular detallada de la estructura del corazón humano. A partir de los avances recientes en la tecnología de secuenciación de ARN unicelular (scRNA-seq) se ha logrado identificar el transcriptoma de células individuales del corazón humano, permitiendo así su clasificación utilizando sus características moleculares. En tal virtud, esta investigación tiene como finalidad analizar el proteoma y genoma humano del corazón; para ello, se realizó un análisis *in silico* de datos de scRNA-seq de corazón humano con fisiología normal. En primer lugar, utilizando la base de datos Single Cell Portal, se determinaron los genes que se encuentran sobre expresados en los 17 subtipos celulares cardíacos caracterizados por Tucker et.al. Posteriormente, se realizó una red de interacción de proteínas, utilizando todos los genes sobre expresados identificados inicialmente, donde además se determinó el grado de centralidad. Finalmente, para conocer la función de los genes en estudio se realizó un análisis de ontología génica. Como resultado se reconocieron en total 804 genes sobre expresados en el corazón humano. En la red de interacción de proteínas, se determinaron cinco proteínas con mayor grado de centralidad: PI3KR1, ATG7, FN1, EGFR, y ACTN2, relacionadas con el metabolismo energético, autofagia y estructura muscular del corazón. Finalmente, los 804 genes identificados con sobre expresión mostraron que los procesos biológicos relevantes en el corazón están relacionados con el uso de la actina para modelamiento del citoesqueleto y contracción de fibras musculares y adhesión celular. Además, se identificaron cinco rutas metabólicas más relevantes: AMPK, adrenérgica, cGMP-PKG, PI3K-Akt y apelina, donde se encuentran involucrados los genes en estudio. Finalmente, con este estudio se determinó la relevancia biológica que tienen los genes sobre expresados en los procesos metabólicos del corazón y su regulación, los que seguramente obedecen a la necesidad de grandes cantidades de energía que requiere el corazón para mantener la función contráctil.

**Palabras:** Corazón humano, scRNA-seq, metabolismo cardíaco, proteoma, transcriptoma, bioinformática.

## ABSTRACT

Due to the prevalence and significant mortality rates of heart disease a detailed molecular and cellular characterization of human heart structure is necessary. Recent advances in single-cell RNA sequencing technology (scRNA-seq) have made possible to identify the transcriptome of individual cells of human heart, thus allowing their classification using their molecular characteristics. Therefore, this research aims to analyze human heart proteome and genome; an *in silico* analysis of scRNA-seq data from human heart non-failing was performed. First, using the Single Cell Portal database, the genes that are overexpressed, were determined. Subsequently, using all the overexpressed genes initially identified, a protein interaction network and a degree centrality analysis were performed. Finally, a gene ontology analysis was performed to determine the genes studied function. As a result, a total of 804 overexpressed genes were recognized in the human heart with physiology. In the protein interaction network, five essential proteins with highest centrally degree: PI3KR1, ATG7, FN1, EGFR, and ACTN2, related to metabolism, autophagy, and heart muscle structure. Finally, the 804 genes identified with overexpression showed that the relevant biliary processes in the heart are related to cytoskeleton actin and cell adhesion. In addition, the five most relevant metabolic pathways were identified, AMPK, Adrenergic, cGMP-PKG, PI3K-Akt and Apelin, where the genes studied are involved. This study determined the biological overexpressed genes relevance in the metabolic processes on non-failing heart and their regulation, which are probably due to the need for large amounts of energy required by the heart to maintain contractile function.

**Key words:** Human heart, scRNA-seq, cardiac metabolism, proteome, transcriptome, bioinformatics.

# CAPÍTULO I

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 Antecedentes

El cuerpo humano está conformado por aproximadamente  $4 \times 10^{13}$  células que muestran una gran diversidad en términos de forma y función, las mismas que constituyen los múltiples órganos de la anatomía humana (Faculty of Biological Sciences, 2004). Estas células y órganos trabajan de manera armónica para mantener la homeostasis del cuerpo humano. La alteración en la homeostasis puede llevar a varias condiciones patológicas. Por lo tanto, es esencial identificar las características genéticas y proteicas de las células en los órganos y sus redes reguladoras para entender los mecanismos biológicos relacionados con la salud y la enfermedad (Olsen & Baryawno, 2018).

A partir del nacimiento de las tecnologías de secuenciación de alto rendimiento en 2005, se han desarrollado estudios del transcriptoma de cualquier organismo biológico, incluyendo los tejidos humanos (Margulies et al., 2005). Sin embargo, como el ARN extraído examina el genoma de una población celular, como por ejemplo un cultivo celular, un tejido, un órgano o un organismo completo, su resultado es un promedio de miles a millones de transcriptomas de células individuales que forman parte de una sola muestra, por lo que no es posible determinar las diferencias celulares potencialmente significativas a nivel molecular (Andrews y Hemberg, 2018). Por ejemplo, se puede secuenciar una muestra de tejido muscular, donde sus células que son morfológica y genéticamente idénticas cuando se ven como una colección pueden ser dramáticamente heterogéneas cuando se estudian individualmente (National Academies of Sciences Engineering and Medicine, 2019).

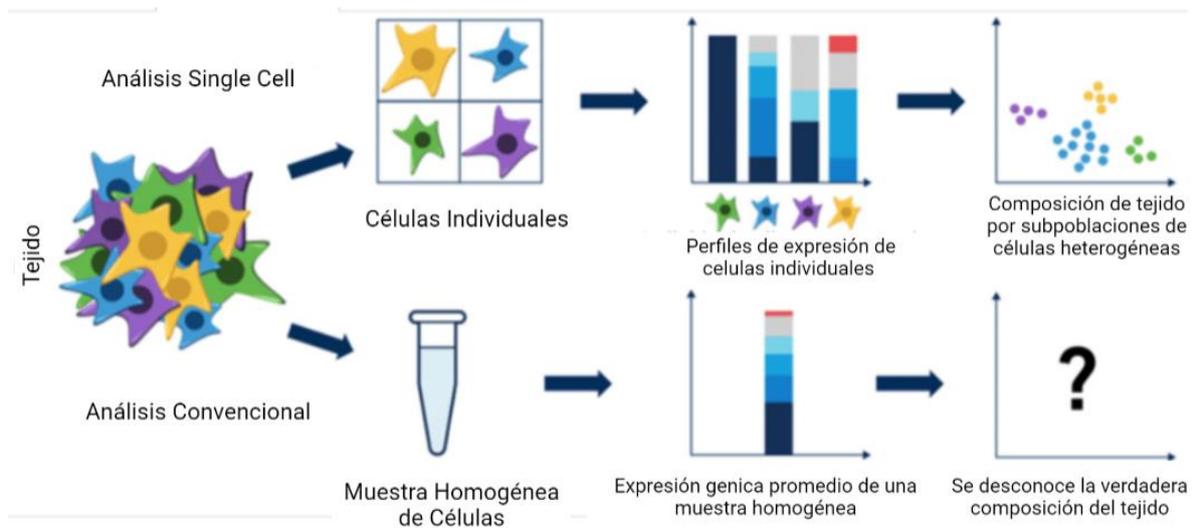


Figura 1. Diferencia entre análisis de secuenciación de células individuales y análisis convencional de secuenciación. Obtenido de (Harris, 2020)

Es así como en 2009, solamente cuatro años después de que la secuenciación de alto rendimiento revolucionara el campo de la biología, se publicó el primer protocolo para realizar la secuenciación del ARN célula por célula (scRNA-seq, por sus siglas en inglés) (Tang et al., 2009). Este avance permitió la separación la secuenciación de ARN de subpoblaciones celulares muy distintas que, hasta hace poco, simplemente se unificaba en un conjunto total del tejido analizado (Figura 1) (Chaudhry et al., 2019; Harris, 2020). En los primeros estudios de scRNA-seq, se analizaron y caracterizaron entre 10 y 100 células y desde entonces el método se ha perfeccionado y mejorado gradualmente; actualmente se analizan alrededor de 20 mil células de distintos tejidos y organismos (Kumar et al., 2014; Picelli et al., 2013; Shalek et al., 2013).

La técnica de scRNA-seq ha dilucidado un nuevo ámbito de subpoblaciones celulares y variaciones transcripcionales que están asociadas con la fisiología patológica en una amplia variedad de enfermedades y la fisiología normal; como por ejemplo se han identificado mutaciones importantes en células cancerosas, además, ha permitido explorar las variaciones progresivas del epigenoma que ocurre durante el desarrollo embrionario y evaluar como una población aparentemente de células homogéneas expresa genes específicos (Vaga, 2022; L. Wang et al., 2020).

En tal virtud en 2020, Tucker et al. realizó una secuenciación de células individuales del corazón humano con fisiología normal, donde se logró determinar 17 subtipos celulares distribuidos en las cuatro cavidades del corazón las cuales son: Fibroblastos I, II y III, Cardiomiocitos: Atriales, Ventriculares I, II y III, Citoplasmáticos I y II, Ventriculares II, Pericitos, Macrófagos, Células Endoteliales I y II, Adipocitos, Células Vasculares de Musculo Liso, Células Neuronales y Linfocitos. Los resultados de esta investigación se publicaron en el software Single Cell Portal.

Norbert Kaminski definió el análisis unicelular como el estudio de la genómica, la transcriptómica, la proteómica y la metabolómica a nivel unicelular. Estos análisis omicos dan lugar a la medicina de precisión que busca evaluar el tratamiento y prevención de enfermedades tomando en cuenta la variabilidad de los genes, el entorno y estilo de vida de cada persona (National Library of Medicine, 2020), por ejemplo, las ciencias omicas han mejorado la comprensión de la arquitectura molecular de la Esclerosis Lateral Amiotrófica, con lo que han identificado subtipos de pacientes y ha permitido el descubrimiento de biomarcadores y nuevos tratamientos individualizados. (Morello et al., 2020; National Academies of Sciences Engineering and Medicine, 2019). Por lo tanto scRNA-seq, se ha convertido en un método de gran interés para la investigación biomédica, en el desarrollo de fármacos y diagnóstico temprano de enfermedades, dando lugar a la medicina de precisión (Hwang et al., 2018).

## **1.2 Planteamiento del problema**

Las enfermedades cardíacas son la causa más común de muerte, alrededor de 7 millones de personas en todo el mundo sufren un infarto cada año. (EuroStemCell, 2016). Además, se conoce que estas enfermedades causan el 72% de las muertes anuales en Ecuador, es decir, de las 71000 muertes en el país que se registraron en el 2019, 51000 fueron relacionadas con problemas del corazón y enfermedades cerebrovasculares (The Economist Intelligence Unit, 2019). Por otro lado, el único tratamiento actual para los problemas cardiacos es un trasplante ya que a diferencia de otros órganos, el corazón no puede regenerarse (L. Wang et al., 2020).

Debido estas las altas tasas de mortalidad de las enfermedades cardíacas, resulta fundamental una caracterización histológica, celular y molecular del corazón humano, y

esto se ha visto obstaculizado, en gran medida por la diversidad celular del tejido cardíaco la complejidad de adquirir muestras del tejido cardiaco con fisiología normal (L. Wang et al., 2020).

Por otra parte, se sabe que histológicamente no existen células exactamente iguales y la única forma de comprender esta heterogeneidad biológica es perfilarlas individualmente, y así comprender mejor la homeostasis, estructura y función de cada una de las células del corazón (Fuchs, 2019). Debido a que la histología tradicional toma en cuenta únicamente las características fenotípicas mediante la morfología basada en técnicas de microscopía, dejando de lado a las características genéticas, no se había logrado obtener una clasificación real funcional de la diversidad celular cardiaca (Fuchs, 2019). Además, durante años se han estudiado únicamente a los cardiomiocitos como la unidad funcional del corazón, sin embargo, existen otras familias celulares como células de musculo liso, células endoteliales, neuronas, entre otras, que también están involucradas en el tejido cardiovascular y su función, por lo que es importante también estudiarlas como parte del sistema cardiovascular.

A pesar de que en 2020 Tucker realizó un estudio de la Diversidad transcripcional y Celular Cardíaca utilizando la técnica de scRNA-seq, aun no se conoce suficiente acerca de la regulación genética y la diversidad proteica de cada subtipo celular que conforma el tejido cardiaco (Cui et al., 2019)

### **1.3 Justificación**

Un análisis transcriptómico y proteómico del corazón humano permite identificar los tipos de celulares afectados en diferentes enfermedades cardiovasculares (Hwang et al., 2018). Los avances recientes en las técnicas de scRNA-seq mejoran la comprensión del transcriptoma de células cardíacas individuales y facilita una nueva visión del corazón (Olsen & Baryawno, 2018). Además, el resultado de los perfiles de expresión génica derivados de la secuenciación de ARN permite interpretar las diferencias moleculares entre los tipos celulares o tejidos para resaltar su importancia en estados de correcto funcionamiento o fallo cardíaco (Hwang et al., 2018).

Los estudios de alteraciones fenotípicas en células específicas, así como la caracterización de los genes expresados, determinación de su interacción proteica y el análisis de sus funciones y procesos biológicos en los que se desenvuelven los subtipos de células cardíacas, han sido considerados como factores cruciales en la identificación de patologías subyacentes como insuficiencia cardíaca y aterosclerosis (Andrews y Hemberg, 2018). así como también facilitará los esfuerzos en el descubrimiento de fármacos al definir modelos de dianas terapéuticas más específicas (López-Cortés et al., 2020). Por esta razón, es de gran interés e importancia, describir células individuales basadas en fenotipos transcripcionales, ya que brinda la capacidad de asignar características moleculares detalladas e identificar cambios específicos en el desarrollo de enfermedades en estas subpoblaciones celulares (Chaudhry et al., 2019).

#### **1.4 Pregunta directriz**

¿Existe diferencia transcripcional en los subtipos celulares que conforman el corazón con fisiología normal?

#### **1.5 Objetivos**

##### **1.5.1 Objetivo general.**

Analizar datos del genoma y proteoma humano de 17 subtipos celulares del corazón por medio de herramientas bioinformáticas.

##### **1.5.2 Objetivos específicos**

- Analizar el nivel de expresión genética en los diferentes subtipos celulares del corazón, utilizando Single Cell Portal de transcritos de una sola célula.
- Determinar el grado de interacción del proteoma humano en los diferentes subtipos celulares del corazón mediante un análisis de interacción proteína-proteína.
- Identificar procesos biológicos relacionados a los genes en estudio, mediante ontología génica.

## CAPÍTULO II

### 2. MARCO TEÓRICO

#### 2.1.El corazón humano

El corazón es una bomba muscular que impulsa la sangre a alta presión por todo el cuerpo a través de los vasos sanguíneos y es considerado el órgano central en el sistema circulatorio; por lo que su buen funcionamiento y desarrollo es vital (Kajstura et al., 2008). A nivel anatómico se compone de cuatro cavidades, arterias y venas (Figura 2). Las aurículas izquierda y derecha en la región superior, reciben sangre, mientras que los ventrículos izquierdo y derecho, ubicados en la región inferior, bombean la sangre expulsándola del corazón (Institute National Heart, 2017).

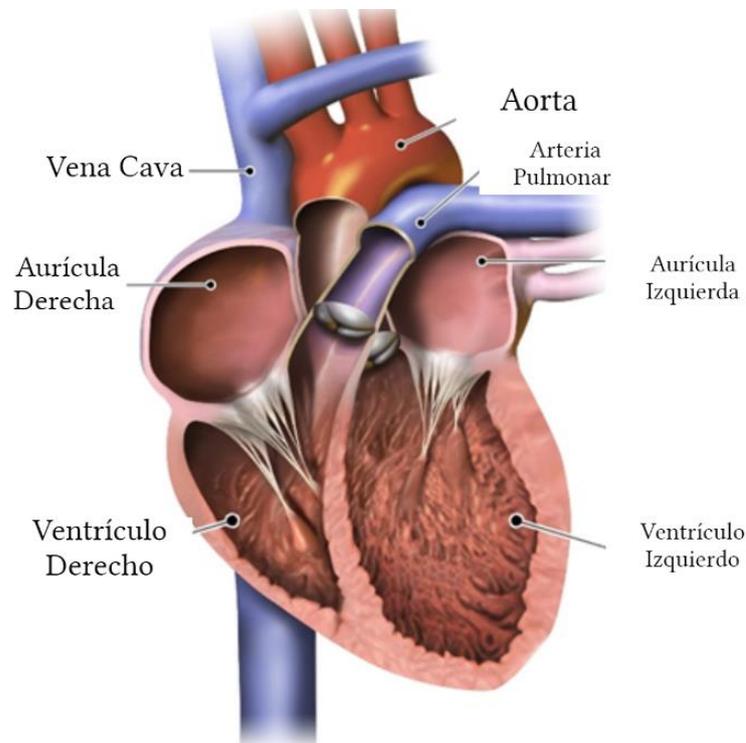


Figura 2. Sección de corazón humano. Venas, Arterias y Cavidades

El tejido del músculo cardíaco o miocardio es un tipo de tejido altamente especializado y organizado, el mismo que es irrigado por las arterias coronarias, cada una lleva sangre oxigenada a diferentes zonas del ventrículo izquierdo, mientras que el ventrículo derecho envía sangre baja en oxígeno hacia los pulmones. (Kajstura et al., 2008). Los impulsos eléctricos y el sistema de conducción nerviosa hacen que se contraigan las aurículas y los ventrículos, marcando el ritmo cardíaco. Una membrana de dos capas, denominada pericardio (Figura 3) envuelve el corazón, la capa externa rodea el nacimiento de los principales vasos sanguíneos del corazón (Meilhac et al., 2014), la

capa interna del pericardio se encuentra unida al músculo cardiaco. Una capa de líquido pericardial separa estas dos capas que conforman el pericardio, esto permite que el corazón, al latir, permanezca en la ubicación correcta (Institute National Heart, 2017).

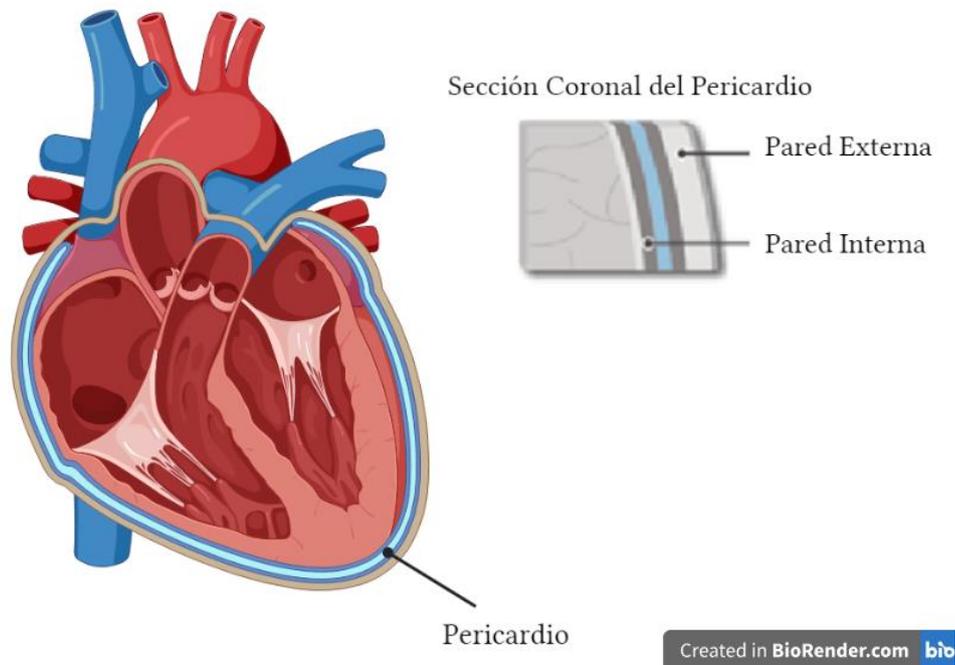


Figura 3. Pericardio del corazón. Pared interna, externa y líquido pericardial.

### 2.1.1. Histología del corazón

Las características celulares del corazón juegan un papel vital en el funcionamiento normal (Craik, 2010). Este órgano tiene tres capas:

#### 2.1.1.1. Endocardio

Es la capa más interna del corazón que recubre las aurículas, los ventrículos y las válvulas cardíacas. Contiene células como: fibroblastos, vasos sanguíneos, vasos linfáticos y adipocitos (Parada Piug, 2019). Además, esta capa se encuentra comprendida por un tejido conectivo laxo con algunos macrófagos y fibras nerviosas, las mismas que están encargadas de la conducción de impulsos eléctricos llamadas las fibras de Purkinje, que permiten el bombeo del corazón (Faculty of Biological Sciences, 2004).

Tabla 1. Tipos celulares y su función en el corazón.

Tipo celular	Fisiología	Referencia
<b>Fibroblastos</b>	Son críticos en el mantenimiento estructural y mecánico del corazón, coordinan la producción y remodelación de la red de colágeno, fundamental para garantizar la conectividad y el ritmo en todo el corazón.	(Tallquist y Molkentin, 2017) (Doll et al., 2017)
<b>Cardiomiocitos</b>	El grupo de células más abundante en el corazón son células musculares estriadas cilíndricas y son responsables de la fuerza contráctil en el corazón.	(Vu y Kofidis, 2014) (Woodcock & Matkovich, 2005)
<b>Pericitos</b>	Se encuentran recubriendo los capilares y vasos sanguíneos. Participan en la angiogénesis y estabilizan y maduran los vasos recién brotados, además de ayudar a mantener la integridad vascular.	(Lee y Chintalgattu, 2019)
<b>Macrófagos</b>	Son componentes integrales del miocardio donde tienen funciones para la homeostasis tisular y en respuesta a la inflamación, lesión y remodelación tisular. Están implicados en la conducción cardíaca, el desarrollo y maduración coronaria.	(Ma et al., 2018) (Sansone et al., 2020)
<b>Endoteliales</b>	Forman la capa interna de vasos sanguíneos y linfáticos. Están involucrados en el tono vasomotor y el flujo sanguíneo, la permeabilidad vascular, el tráfico de leucocitos y la angiogénesis. Tiene un rol en la remodelación cardíaca y la regeneración.	(Lothar et al., 2018) (Talman y Kivelä, 2018)
<b>Vasculares de musculo liso</b>	Impulsa directamente la contracción de la pared vascular y, por lo tanto, regula el tamaño del interior de los vasos sanguíneos. Además, participa en la generación de la matriz extracelular.	(Zhuge et al., 2020) (Brozovich et al., 2016)

---

<b>Linfocitos</b>	<p>Son células que circulan en la sangre y son parte del sistema inmunológico. Estas células en el corazón modulan el crecimiento y la contractilidad del miocardio. Modulan la proliferación del musculo liso durante la reparación vascular. (Adamo et al., 2020) (Lawrence, 2020)</p>
<b>Adipocitos</b>	<p>El tejido adiposo es un protector y regulador crucial de la salud cardiovascular. Juega un papel en la remodelación cardiaca, como la reducción del infarto y la mejora de la neovascularización, además de la regulación del sistema inmune. (Lin et al., 2021)</p>

---

### **2.1.1.2.Miocardio**

Es la capa más grande, que se encuentra en medio del epicardio y el endocardio. Aquí se ubican las células de fibras musculares cardíacas o cardiomiocitos que hacen posible la contracción y relajación auricular durante el bombeo de la sangre (Faculty of Biological Sciences, 2004). Además, contiene tejido conectivo endomisial suelto que sostiene a los capilares (Parada Piug, 2019).

### **2.1.1.3.Epicardio**

Es la capa más externa del corazón; está compuesto por un epitelio simple denominado mesotelio, contiene tejido conectivo de tipo fibroelástico, vasos sanguíneos, vasos linfáticos y tejido adiposo (Parada Piug, 2019). En esta capa ocurre el almacenamiento de grasa sobre el tejido muscular cardiaco y se encuentran muchos vasos coronarios, ganglios y células nerviosas (Meilhac et al., 2014). Además, el epicardio tiene un papel importante como fuente de señales tróficas que contribuyen a mantener el crecimiento y la diferenciación continua del corazón durante su desarrollo (Faculty of Biological Sciences, 2004).

## **2.1.2. Tipos celulares cardíacos**

Debido a la complejidad de la estructura del corazón, existe una gran variedad celular en el tejido cardíaco (Meilhac et al., 2014). Hasta la actualidad se han identificado fibroblastos, cardiomiocitos, células del musculo liso y células endoteliales como las principales líneas celulares que forman el corazón; siendo los cardiomiocitos de mayor

importancia, dada la función central del corazón que es bombear sangre, (L. Wang et al., 2020). Sin embargo, los cardiomiocitos no funcionan de forma aislada, sino que son parte de un conjunto complejo de tipos de células especializadas que incluyen las responsables de la perfusión tisular, la remodelación del espacio intersticial y aquellas que regulan la función autónoma (Kajstura et al., 2008).

### **2.1.3. Expresión génica en el corazón**

Durante el desarrollo del corazón, los conjuntos transcripcionales conservados gobiernan el destino de las células cardíacas, la diferenciación de los cardiomiocitos y la morfogénesis cardíaca (Olson, 2006). La identificación de genes específicos del corazón y la elucidación de sus patrones de expresión, son fundamentales para comprender los procesos de desarrollo fisiológicos y patológicos del corazón. Los perfiles transcripcionales característicos propios de aurículas y ventrículos en corazón se han relacionado con diferencias específicas en morfogénesis, estructura, contractilidad y propiedades electrofisiológicas (Bao et al., 1999; Barth y Martin, 2005).

A partir de un análisis de expresión del genotipo de tejido GTEx, Ahn J et.al., en 2020, identificó 56 genes específicos del corazón con sobre expresión. Mediante un análisis de ontología génica de dichos genes, se determinó una relación con enfermedades y funciones cardíacas. Estos hallazgos proporcionan conocimientos moleculares sobre reguladores esenciales de la fisiología y fisiopatología cardíacas y posibles nuevos objetivos terapéuticos para las enfermedades de corazón (Ahn et al., 2020).

## **2.2. Ciencias Ómicas**

En las últimas dos décadas, la capacidad del estudio de los sistemas celulares y moleculares se ha transformado a través del desarrollo de las ciencias ómicas (Boja et al., 2014). Las palabra ómicas se refiere a las tecnologías colectivas usadas para explorar la relación y la acción de varios tipos de moléculas como el ADN, proteínas y moléculas de ARN (Barh et al., 2017). Dependiendo del tipo de molécula que se analice las ciencias ómicas incluyen la genómica, transcriptómica, proteómica y metabolómica, sin embargo, en este estudio nos enfocaremos en la transcriptómica y proteómica (Hasin et al., 2017; Vailati-Riboni et al., 2017).

### **2.2.1. Transcriptómica**

La transcriptómica se refiere al estudio total de ARN expresado en una célula o tejido, que muestra una representación de la actividad de la célula (Cui et al., 2019). Examina el ARN de dos formas: cualitativa, es decir que transcritos están presentes y cuantitativamente, es decir cuánto se expresa de cada transcrito (Hasin et al., 2017). Para que sea posible llevar a cabo estos análisis de ARN, es fundamental la tecnología de Secuenciación de ADN de Siguiete Generación NGS, en dónde se realiza una retro transcripción para sintetizar artificialmente ADN a partir de una plantilla de ARN mensajero, y posteriormente el proceso de secuenciación, cuya metodología ha revolucionado la transcriptómica desarrollándola en una escala masiva (ARNseq) (Barh et al., 2017).

Los primeros transcriptomas humanos se publicaron hace 15 años, en el análisis de Expresión de Genotipo Tisular (GTEx), el cual acumuló y publicó datos de secuenciación de ARN en 43 tejidos humanos de 175 individuos (Ardlie et al., 2015). A partir de estos ensayos, de transcriptómica, se ha demostrado que es posible alcanzar un alto nivel de detalle biológico mediante la examinación de genes expresados en estados específicos fisiológicos y patológicos, que no se había comprendido estudiando la citología, (Ametaj, 2017).

En cuanto al objetivo de la investigación transcriptómica, esencialmente, radica en interpretar la clave funcional de la producción del genoma, comparar células o tejidos bajo condiciones definidas o tejidos enfermos para identificar cambios en la expresión (Karczewski & Snyder, 2018). Además, provee conocimientos de los aspectos cuantitativos y cualitativos del transcriptoma, por lo tanto, es una herramienta fundamental para el desarrollo biológico y médico que permite, por ejemplo, el descubrimiento de nuevas dianas diagnósticas o terapéuticas (Shalek et al., 2013).

De esta manera, para el desarrollo adecuado de la investigación transcriptómica, ha sido fundamental las mejoras en la tecnología para analizar el ARN y las cuales han logrado impulsar los descubrimientos en las ciencias biológicas durante las últimas cuatro décadas (Reimand et al., 2019). Actualmente, las transcripciones de ARN se pueden identificar y cuantificar a partir de tejidos complejos y células individuales (Olsen y

Baryawno, 2018). Considerando que la expresión génica está regulada dentro de las células, el respectivo análisis debería realizarse idealmente utilizando células individuales, por esta razón se desarrolló la técnica de scRNA-seq (Fuchs, 2019).

### **2.2.1.1. Análisis de Single Cell ARN sequencing**

La secuenciación de ARN unicelular o de una sola célula (scRNA-seq) es una herramienta molecular donde las células se aíslan individualmente y el ARNm total es purificado (Hwang et al., 2018). Esto permite lograr una secuenciación de ARNm de longitud completa in situ, generando bibliotecas de secuenciación de transcripciones de células individuales; estas células pueden estar completamente sanas o con alguna patología (Olsen & Baryawno, 2018). El desarrollo de esta tecnología permite el estudio de las propiedades biológicas de células individuales, con una resolución excepcional y han aclarado el panorama de subpoblaciones celulares y variaciones transcripcionales asociadas a la fisiología normal y patológica en una amplia variedad de enfermedades (Chaudhry et al., 2019).

La transcriptómica unicelular (SCT) integra el perfil de todo el ARN mensajero en una sola célula, y además, representa un nuevo método que influye en gran medida en varias áreas, como por ejemplo en la biología de célula madre, inmunología y la biología de las células cancerosas (Angerer et al., 2017). El SCT es muy útil, porque identifica la actividad celular durante la diferenciación y el desarrollo, incluso de aquellas células que se encuentran estrechamente relacionadas y que muestran heterogeneidad biológica (Kolodziejczyk y Lönnberg, 2017)

Al mismo tiempo, los datos de secuenciación de ARNm de células individuales se utilizan para investigar los patrones de variación del transcriptoma en varios tejidos e individuos (Cui et al., 2019). Es así como, la secuenciación de ARN de células individuales ha revelado características novedosas en la expresión de genes y la variación de la expresión génica causada por diferentes antecedentes genéticos (Fuchs, 2019). Simultáneamente, el análisis computacional de los datos genéticos de scRNA-seq permite la identificación de las características de los subtipos de células, para descubrir relaciones reguladoras entre genes, rastrear las rutas de distintos linajes celulares en desarrollo, caracterizar la diversidad de los subtipos celulares y además ayuda a comprender las

interacciones intercelulares dinámicas que contribuyen procesos biológicos celulares (Hwang et al., 2018).

### **2.2.1.2. Análisis transcriptómico Single Cell RNA Seq en el corazón**

En 2020 Tucker et al, realizaron una secuenciación de ARN de una sola célula en siete corazones humanos con fisiología normal, para definir la diversidad celular y transcripcional en las cuatro cámaras del corazón humano normal. Utilizo datos de >280 000 núcleos de diferentes células, que permitieron identificar más de 20 de células dentro del corazón humano.

Con combinación de datos genéticos y secuenciación scRNA se logró identificar los tipos de células más relevantes para múltiples enfermedades cardiovasculares comunes (Chaudhry et al., 2019). Esta identificación de subtipos de células discretas y genes expresados diferencialmente en el corazón humano facilitará los esfuerzos del descubrimiento de fármacos al permitir modelos de objetivos terapéuticos específicos del tipo de célula (Barabási et al., 2011).

Dentro de estos grupos celulares clasificados por sus diferencias transcripcionales, se identificaron 17 subtipos principales que incluyen: fibroblastos I, II, y III, cardiomiocitos atriales, ventriculares I, II y III, y citoplasmáticos I y II, también pericitos, macrófagos, células endoteliales I, y II, adipocitos, células vasculares de músculo liso, células neuronales y linfocitos (Tucker et al., 2020). Estos datos transcriptómicos generados en dicho estudio serán utilizados para el desarrollo de esta investigación.

### **2.2.2. Proteómica**

Se trata del estudio de la caracterización de la estructura, función y cuantificación de todo un set de proteínas en una célula, órgano o un organismo (Barh et al., 2017). Dichas proteínas representan la principal maquinaria funcional de las células, por lo que la expresión del proteoma difiere de una célula a otra. Por esta razón, su estudio resulta interesante para identificar las diferencias fenotípicas a nivel molecular de cada célula (Strack, 2019).

Sin embargo, la captura de información proteómica de células individuales ha demostrado ser un desafío técnico sustancial. La espectrometría de masas, la técnica más utilizada de la proteómica permite detectar proteomas casi completos y su cuantificación, pero tales experimentos se llevan a cabo típicamente con decenas de miles de células (Karczewski & Snyder, 2018; Strack, 2019). Debido a ello, en una sola célula de mamífero típica, un análisis confiable por espectrometría de masas sólo ha sido posible para las proteínas más abundantes (Doll et al., 2017)

A partir del desarrollo de scRNA-seq es posible alcanzar un perfil proteico hipotético mucho más específico, que se aplicaría, por ejemplo, para el desarrollo de anticuerpos e identificación de dianas terapéuticas (Strack, 2019). A su vez, el análisis del proteoma, provee el inventario de proteínas de una célula o tejido, facilitando el descubrimiento de nuevos biomarcadores, y localización de modificaciones postraduccionales y estudio de interacción de proteínas (Barh et al., 2017).

### **2.2.2.1. Análisis de redes en biología**

Los sistemas biológicos son a menudo representados como redes, o grupos complejos de interacciones binarias entre diferentes entidades (Porrás, 2016). Esencialmente, cada entidad biológica tiene interacciones con otras entidades biológicas, desde lo molecular hasta nivel de ecosistema y brinda la oportunidad de modelar la biología utilizando muchos tipos de diferentes redes, como redes de interacción ecológicas, neurológicas, metabólicas o moleculares (Reimand et al., 2019).

La cantidad de datos que se originaron a partir de estudios ómicos en la investigación biológica requirió el desarrollo de enfoques más sistemáticos para el análisis de datos (Ametaj, 2017). El estudio de sistemas biológicos tienen como objetivo comprender las entidades biológicas a nivel sistémico, analizándolas no solo como componentes individuales, sino también como sistemas que interactúan y sus propiedades emergentes (Porrás, 2016). En este contexto, la biología de redes permite la representación y análisis de sistemas biológicos utilizando herramientas derivadas de la teoría de grafos (Glen, 2017).

### 2.2.2.2. Teoría de Grafos

Los análisis de redes biológicas se originan desde las herramientas y conceptos de análisis de redes sociales y la aplicación de la teoría de grafos para las ciencias sociales. Pertenece a un área de las matemáticas que analiza gráficos, en este caso redes, las mismas que están conformadas por vértices o nodos que se conectan mediante líneas o aristas (Hansen et al., 2020a). De esta manera, la teoría de grafos es el estudio de la relación entre estos vértices y aristas; donde una gráfica es un par  $(V, E)$  donde  $V$  es un conjunto finito de vértices y  $E$  un conjunto finito de aristas (Hansen et al., 2020b).

Las redes pueden ser representadas por diferentes tipos de datos; los nodos representan diferentes entidades, por ejemplo, proteínas o genes en redes biológicas, y las líneas o aristas representan la información sobre las uniones entre los nodos (Glen, 2017). Dependiendo de la naturaleza de las aristas, se llevan a cabo diferentes tipos de análisis. Por esta razón, es importante resaltar los principales tipos de aristas o enlaces (Figura 4) que pueden ser encontrados en una red:

- **Enlaces directos:**

Este tipo de aristas se encuentra en la interacción proteína-proteína (PPI) y la relación entre los nodos es una conexión simple donde solo determina que A se une a B y B se une a C (Zhang y Luo, 2017).

- **Enlaces indirectos:**

Este tipo de conexión se encuentra, por ejemplo, en las redes metabólicas o de regulación genética, donde hay un claro flujo de señalización implícito y la red puede organizarlo jerárquicamente por ejemplo una proteína C puede estar relacionada a una proteína A por medio de la interacción que ambas tienen con B (Porrás, 2016).

- **Enlaces ponderados:**

Las líneas directas o indirectas también pueden tener un peso o un valor cuantitativo asociado (Porrás, 2016). Esto se usa para representar conceptos como la confiabilidad de una interacción, la expresión cuantitativa del cambio que un gen induce sobre otro o incluso cuan estrechamente relacionado están dos genes en términos de similitud de

secuencia (Glen, 2017). Las líneas también se pueden ponderar por sus valores de centralidad o varios otros parámetros topológicos (Zhang y Luo, 2017).

Cada red puede estar expresada matemáticamente en la forma de una matriz de adyacencia (Porras, 2016). En estas matrices, las filas y las columnas se asignan a los nodos en la red y la presencia de un vértice o línea es simbolizado por un valor numérico (Hansen et al., 2020a). Mediante una matriz con los valores de la red se puede calcular propiedades tales como el grado de centralidad y otros parámetros aplicando conceptos básicos de algebra lineal (Zhang & Luo, 2017).

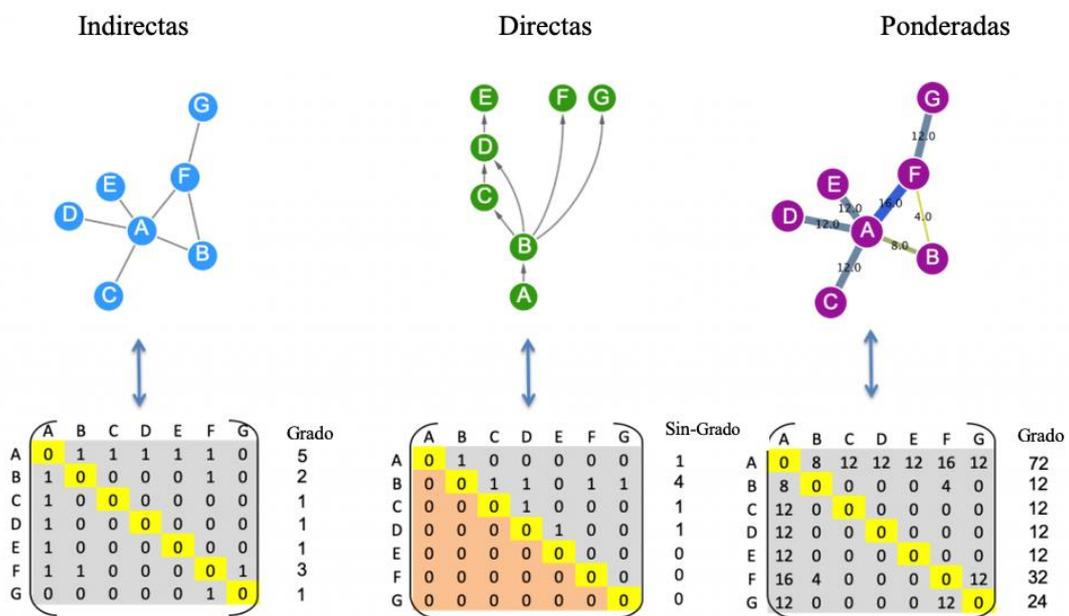


Figura 4. Matrices Adyacentes para Grafos

Una red con líneas indirectas y no ponderadas estará representada por una matriz simétrica contando solo los valores de 1 y 0 para representar la presencia y ausencia de conexiones respectivamente (Porras, 2016). Por otra parte, las redes directas y ponderadas pueden usarse con diferentes valores numéricos en la matriz para expresar relaciones más complejas. El resultado de los valores en las matrices ponderadas, por ejemplo, a veces es usado para indicar estimulación o inhibición (Hansen et al., 2020a).

### 2.2.2.3. Redes de interacción proteína- proteína

Las interacciones proteína- proteína PPI son esenciales para casi cada proceso en la célula, por ello es crucial su análisis para entender la fisiología celular en estado normal

y enfermo (Doncheva et al., 2019). Es también esencial en el desarrollo de medicamentos, ya que los fármacos pueden afectar los PPI (Reimand et al., 2019).

Las redes de interacción proteína- proteína son representaciones matemáticas del contacto físico entre proteínas en la célula (Jassal et al., 2020). Estos contactos son específicos, ocurren entre sitios definidos de unión en las proteínas y cumplen una función biológica específica (Doncheva et al., 2019). Se puede utilizar para caracterizar las relaciones entre proteínas que forman complejos multimoleculares como, por ejemplo: la mitocondria (Carbon et al., 2019).

#### **2.2.2.4. Interactoma**

Es el conjunto de redes de interacción proteína- proteína que ocurren en la célula, organismo o en un contexto biológico específico (Porras, 2016). Las técnicas como la espectrofotometría de masas para purificación por afinidad de alto rendimiento y el ensayo de dos híbridos de levadura, ha provocado una gran cantidad de datos de PPI y la construcción de interactomas a gran escala son cada vez más completos y complejos (Reimand et al., 2019). Esto se complementa con la predicción de PPI mediante la biología computacional, por lo que mucha de esta información está disponible a través de bases de datos de interacción molecular (Carbon et al., 2019).

#### **2.2.2.5. Métricas o Medidas en el análisis de redes**

Las métricas en redes se utilizan para analizar las interacciones de sus nodos. Se han desarrollado numerosas medidas de centralidad para identificar nodos centrales en redes grandes. Se utilizan tres medidas principales de centralidad:

- **La centralidad de proximidad:**

Consiste en la suma de las distancias entre un nodo (proteína) y los demás nodos (otras proteínas); si la longitud entre nodos es corta, la centralidad de proximidad será alta (Zhang y Luo, 2017).

- **La centralidad de intermediación**

El sentido de las vías o caminos es fundamental para el estudio de redes (Zhang y Luo, 2017). La distancia entre proteínas que no son cercanas, son medidas por el menor

número de saltos de vecino a vecino de uno a otro (Hansen et al., 2020b). La centralidad de intermediación es una medida de la frecuencia con la que un nodo o vértice dado se encuentra en la ruta más corta entre otros dos vértices, esto se puede considerar como una especie de valor “puente”, una medida de cuanto interrumpiría la eliminación de una proteína las conexiones entre otras proteínas en la red (Jassal et al., 2020). Una proteína tendrá una alta centralidad de intermediación si esta representa la única manera de comunicarse, conectarse o interactuar con otros nodos.

- **Grado de centralidad**

El grado de centralidad es un conteo simple del número total de concesiones o enlaces vinculadas a un vértice o nodo (Zhang y Luo, 2017). Grado es la medida del número total de aristas conectadas a un vértice particular; para enlaces directos, hay dos medidas: el grado de número de conexiones que apuntan hacia adentro y el número de conexiones que se originan de un vértice y apuntan hacia otros vértices (Hansen et al., 2020a). Esta medida de centralidad se utilizará para el análisis de la red de proteínas del corazón.

### **2.2.3. Análisis proteómicos en el corazón**

Al igual que otros tejidos musculares, el corazón está dominado por un pequeño número de proteínas involucradas en el aparato contráctil, por ejemplo, existen isoformas proteicas específicas del corazón, como las troponinas cardíacas, que se utilizan en el diagnóstico de infarto de miocardio (Cui et al., 2019) . Se sabe relativamente poco sobre la composición proteica de las diferentes regiones y tipos de células del corazón. El alto rango dinámico del proteoma muscular presenta un desafío formidable para el análisis integral del corazón a nivel de proteínas expresadas. Esto se debe a que las proteínas muy abundantes dificultan la detección de proteínas reguladoras poco abundantes en la misma muestra (L. Wang et al., 2020). La mayoría de los estudios solo identifican unos pocos miles de proteínas, y hay una escasez de estudios del corazón humano no enfermo debido a la dificultad para obtener el tejido relevante (Barabási et al., 2011).

En 2017 se determinó el proteoma del corazón humano con fisiología normal midiendo 16 regiones anatómicas y tres tipos principales de células cardíacas mediante proteómica basada en espectrofotometría de masas. Se cuantificaron alrededor de 10700

proteínas, sin embargo, se identificaron proteínas que representaron el 25% del total de moléculas en las cavidades, las proteínas: miosina 7 (MYH7), titina (TTN), actina específica del músculo cardíaco (ACTC1), alfa-actinina-2 (ACTN2) y hemoglobina. (HBA1 y HBB). Además, identificaron también proteínas reguladoras como los factores de transcripción GATA4, GATA6, TBX20, TBX3 y TBX5 que controlan la expresión génica específica del corazón (Doll et al., 2017).

Desde una perspectiva fisiológica y fisiopatológica, es necesario obtener conocimientos más profundos sobre las características moleculares del corazón a nivel espacial y celular (Picelli et al., 2013). En particular, la caracterización del estado saludable del corazón humano sería un importante punto de partida para investigar las enfermedades del corazón, que, a pesar de los grandes avances, sigue siendo la principal causa de muerte en los países desarrollados y está aumentando rápidamente en los países en desarrollo (Chaudhry et al., 2019).

### **2.3.Ontología Genética**

La ontología genética (GO) es una herramienta informática que conjuga bases de datos para determinar las funciones de genes y proteínas. Es considerada una de las principales fuentes de información biológica ya que proporciona una definición específica la actividad de genes y sus productos proteicos (Gaudet, 2019). Uno de los resultados de las ciencias ómicas, es el conjunto de genes o proteínas potencialmente involucrados en diferentes procesos biológicos, con funciones biológicas distintas (Ashburner et al., 2000). Por lo que, la ontología génica como herramienta bioinformática describe estos conjuntos de genes y las características de los productos génicos con respecto a tres aspectos:

#### **2.3.1. Función Molecular**

Describen actividades que ocurren a nivel molecular, realizadas por los productos genéticos, como "catálisis" o "transporte", generalmente pueden ser realizadas por productos génicos individuales, es decir, una proteína o ARN, o también son realizadas por complejos moleculares compuestos por múltiples productos génicos (Hill et al., 2008). Algunos ejemplos de funciones más específicos son las proteínas receptoras de la

membrana y dentro de las funciones amplias se encuentran por ejemplo la actividad catalítica y la actividad transportadora (Carbon et al., 2019)

### **2.3.2. Componente celular**

Se refiere a las ubicaciones en las estructuras celulares en las que un producto génico realiza una función, ya sea en compartimentos celulares, por ejemplo, la mitocondria o complejos macromoleculares estables de los que forman parte como el ribosoma (Hill et al., 2008). A diferencia de los otros aspectos de ontología génica, las clases de componentes celulares no se refieren a procesos sino a una anatomía celular (Ashburner et al., 2000).

### **2.3.3. Procesos Biológicos**

Determina aquellos procesos más grandes, o "programas biológicos" realizados por múltiples actividades moleculares; algunos ejemplos de estos procesos biológicos son reparación de ADN o transducción de señales y en términos más específicos son los procesos biosintéticos de nucleobase de pirimidina o transporte transmembrana de glucosa (Ashburner et al., 2000).

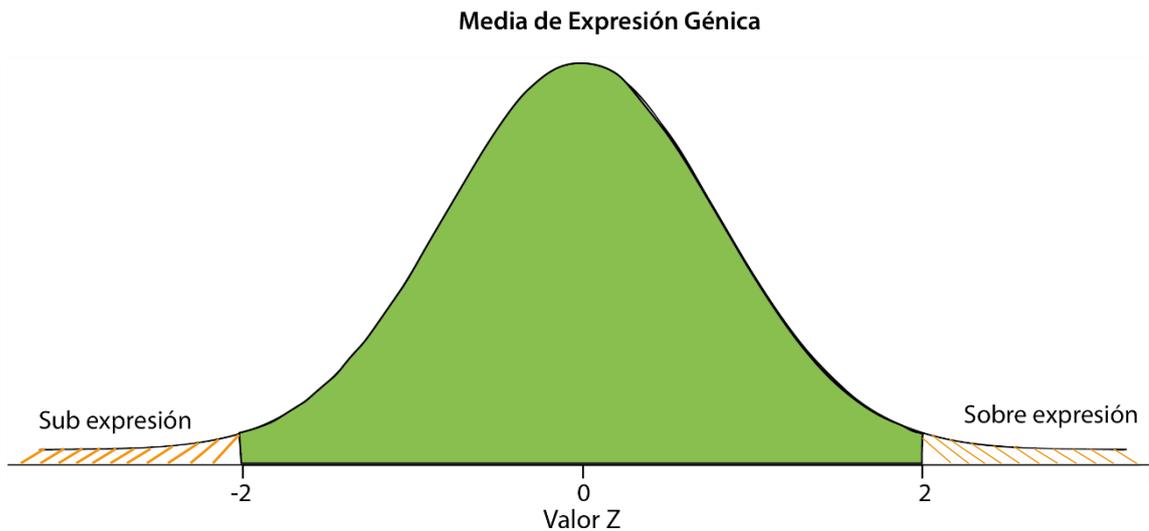
## CAPÍTULO III

### 3. METODOLOGÍA

#### 3.1. Datos de expresión de ARN individual

Para el desarrollo de esta investigación, se utilizaron los datos del transcriptoma de 17 subtipos celulares; esta información forma parte del estudio Diversidad Transcripcional y Celular del Corazón llevado a cabo por Tucker et al. (2020) publicado en el Software Single Cell Portal (The Broad Institute of MIT and Harvard, 2020) ([https://singlecell.broadinstitute.org/single\\_cell](https://singlecell.broadinstitute.org/single_cell)). Los tipos celulares incluidos en el estudio preliminar son: fibroblastos I, II, y III, cardiomiocitos atriales, ventriculares I, II y III, y citoplasmáticos I y II, también pericitos, macrófagos, células endoteliales I, y II, adipocitos, células vasculares de músculo liso, células neuronales y linfocitos (Tucker et al., 2020).

En base a la limitación del software Single Cell Portal únicamente permite analizar listas de 25 genes, los 19221 genes que conforman el genoma humano fueron divididos en 769 listas con formato de texto, utilizando el Software Visual Basic. Una vez, obtenidas las listas, cada una de ellas fueron analizadas en Single Cell Portal donde se identificaron los genes sobre expresados. Este análisis incluyó la evaluación de los genes cuyos ARN se encuentran significativamente sobre expresados, es decir, puntuación  $Z > 2$  (López-Cortés et al., 2020). La puntuación Z corresponde a una medida numérica que describe la relación de un valor de expresión con la media de expresión de un grupo de valores y es medida en términos de desviaciones estándar de la media, es decir si una puntuación de Z es 0 (Figura 5), indica que es idéntica a los valores de la media (Hayes, 2020).



*Figura 5. Representación del Valor Z en función de la sobre expresión y sub expresión génica*

Una puntuación Z de 2.0 o más se refiere a un valor que está por encima de la media, lo que significa que un gen se encuentra sobre expresado en comparación con la expresión génica promedio (López-Cortés et al., 2020). Además, Single Cell Portal, también muestra el porcentaje de expresión, es decir, el porcentaje del gen expresado en el total de las células de la muestra. Para este estudio se tomó en cuenta únicamente aquellos genes que tenían un porcentaje de expresión mayor al 50% y con un valor de  $Z > 2$  (López-Cortés et al., 2020).

Los resultados obtenidos de sobre expresión de genes en los 17 subtipos celulares establecidos se representaron en dotplots o graficas de puntos, las mismas fueron realizadas en el software Single Cell Portal (The Broad Institute of MIT and Harvard, 2020).

### **3.2. Interactoma proteína-proteína**

Una vez identificados los genes que están sobre expresados, se plantearon sus interacciones. Para ello, inicialmente se realizó una lista que contenía todos los genes sobre expresados en las 17 líneas celulares del corazón. Esta lista fue analizada mediante el software STRING app (<https://string-db.org/>); este software elaboró una red de interacción proteína-proteína (PPI), para lo cual se utilizó un nivel de confianza estadística mayor a 90%, que cuantifican la exactitud de la red (Doncheva et al., 2019).

Una vez realizada la red en STRING app, se visualizó mediante el Software Cytoscape v.3.8.0 (<https://cytoscape.org/>) utilizando el modelo orgánico. Los datos de la red se analizaron bajo los criterios de información de datos de investigaciones previas, interacciones experimentales e interacciones *in silico* (predichas mediante modelos biológicos computacionales), según la base de datos del Software hasta marzo del 2021 (Doncheva et al., 2019). Posteriormente, se realizó una categorización de las proteínas tomando en cuenta: el grado de centralidad, el cual se calculó utilizando la aplicación CytoNCA (<https://apps.cytoscape.org/apps/cytonca>) (López-Cortés et al., 2020).

### 3.3. Análisis ontología génica

El desarrollo de este análisis permitió conocer los procesos biológicos en los que se están involucrados los genes sobre expresados identificados previamente. Para ello se utilizó el Software g:GOST (<https://biit.cs.ut.ee/gprofiler/gost>), el cual determinó las anotaciones significativas la lista de 804 genes. El software cuenta con más de 16000 procesos biológicos de humanos y para reducir la cantidad de falsos positivos, g:GOST utilizó Benjamini- Hochberg como prueba de corrección de errores. Para el desarrollo de esta investigación se consideró un FDR <0.001, es decir una proporción 1/1000 de obtener falsos positivos (López-Cortés et al., 2020; Raudvere et al., 2019).

Adicionalmente mediante este análisis, también se identificó cuál es la asociación de proteínas en estudio de acuerdo con la Enciclopedia de Kyoto de Vías de Señalización de Genes y Genomas KEGG (Kanehisa Laboratories, 2018). Posteriormente se llevó a cabo una curación manual, considerando el valor de p ajustado dado por el software g:GOST. Este valor de p ajustado es aquel que devuelve el software como resultado del análisis de corrección de errores para identificar la significancia del proceso biológico y vía de señalización en base al grupo de genes analizado. Mientras menor es el valor de p, es más significativo el proceso biológico o vía de señalización. Utilizando este valor estadístico y una exhaustiva revisión de literatura utilizando bases de datos como Elsevier y NCBI, se identificó las rutas metabólicas de interés seleccionando los procesos biológicos de mayor relevancia en los que se encontraban participando los genes en estudio (Doncheva et al., 2019).

## CAPÍTULO IV

### 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 4.1. Sobre expresión génica en el corazón humano

En el análisis de sobre expresión de genes en los 17 (Anexo 1-16) subtipos celulares del corazón humano con fisiología normal, se identificaron en total 804 genes con valores de  $Z > 2$  como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Resultados Sobre expresión de genes

Subtipos celulares	Total de Genes Sobre expresados	Genes sobre expresados con nivel de expresión > 50%
01 Fibroblastos I	112	5
02 Fibroblastos II	709	52
03 Cardiomiocito auricular	508	45
04 Cardiomiocito Ventricular I	4401	382
05 Cardiomiocito Citoplasmático I	335	9
06 Cardiomiocito Ventricular II	40	1
07 Pericitos	315	18
08 Macrófagos	1377	27
09 Endoteliales I	643	18
10 Endoteliales II	682	45
11 Adipocitos	2439	128
12 Cardiomiocitos Citoplasmáticos II	419	19
13 Vasculares de musculo liso	503	26
14 Fibroblastos III	785	48
15 Cardiomiocito Ventricular III	269	37
16 Neuronales	716	7
17 Linfocitos	720	8
Subtotal de Genes Sobre expresados en el Corazón	14973	874
Genes Sobre expresados en más de una célula		70
Total de Genes Sobre expresados en el Corazón		<b>804</b>

Estos resultados demostraron una clara diferencia entre el número de genes que se sobre expresan en cada uno de los subtipos celulares. Esto puede ser debido a las funciones que cumplen cada uno de estos. Por otro lado, el cardiomiocito ventricular I

con 382 genes, es el subtipo celular con mayor número de genes sobre expresados, seguido por el adipocito con 128 genes. Debido a que este estudio tiene un enfoque ómico, este conjunto de genes fue analizado, en función a la interacción que tienen y los procesos biológicos que realizan. Esto se detallarán en el apartado 4.2 y 4.3. Los resultados de cada uno de los subtipos celulares se mostrarán en gráficas de puntos o dotplots (Figuras 6-15). En estas gráficas se muestra horizontalmente los 17 subtipos celulares y en vertical están cada uno de los genes que se sobre expresan respectivamente. Los tamaños de los puntos indican el porcentaje de expresión, mientras mayor sea, el punto será más grande. Las tonalidades indican el valor de Z, de igual forma mientras mayor sea la sobre expresión el color va a ser rojo.

#### **4.1.1. Fibroblastos I, II y III**

Los resultados obtenidos en el análisis de expresión de los Fibroblastos I, II y III se muestran en la Figura 6, donde se puede visualizar los genes con sobre expresión en tonalidades rojas y con círculos grandes ya que su porcentaje de expresión es >50%. Además, dentro del gráfico se puede observar una notable diferencia entre el número de genes sobre expresados en cada uno de los subtipos de fibroblastos. En los fibroblastos I únicamente se encuentran 5 genes sobre expresados, relacionados con funciones en el metabolismo de lípidos. Por otra parte, en los fibroblastos tipo II, existen 52 genes sobre expresados y en los fibroblastos tipo III se sobre expresan 48 genes.

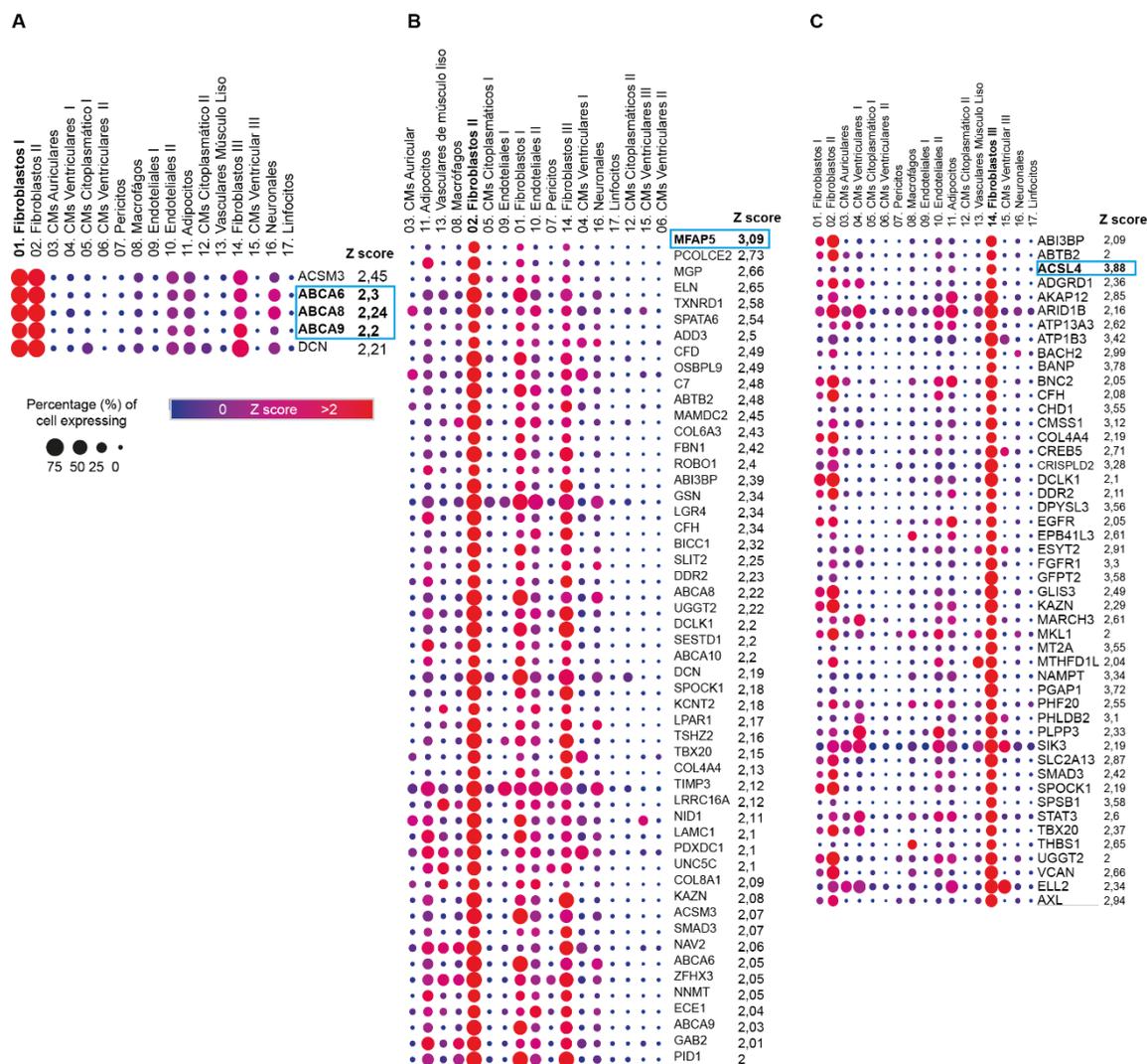


Figura 6. Datos de análisis de secuenciación de ARN de una sola célula de Fibroblastos en el corazón. Gráfico de puntos de genes sobre expresados significativos ( $Z > 2$ ) en fibroblastos tipo I (A), tipo II (B) y tipo III (C). El porcentaje de expresión se representa por el tamaño de los puntos y el valor de Z score es representada por los colores. Los recuadros indican los genes que tienen una mayor sobre expresión o se detallan en el texto.

En el caso de los fibroblastos I se identificaron 3 genes sobre expresados (ABCA6, ABCA8 y ABCA9) (Figura 6) que codifican a los transportadores ABC que corresponden a actividad ligasa de ácidos grasos en la homeostasis lipídica (Stelzer et al., 2016). Esta sobre expresión, podría estar relacionada con la síntesis de energía a partir de lípidos en el corazón, ya que se ha demostrado importancia de los transportadores ABC en la biosíntesis del ácido mono carboxílico y transporte de lípidos, además de la regulación del potencial de la membrana mitocondrial (The UniProt Consortium, 2021). Por esta razón, este subtipo celular además de cumplir las funciones estructurales propias de los fibroblastos (Tabla 1), seguramente también está relacionado con la alta producción

energética en el corazón que obedece a la necesidad de mantener la contracción (Cui et al., 2019).

Por otro lado, en los fibroblastos II (Figura 6B) el gen MFAP5 se puede observar con una tonalidad roja ya que tuvo un mayor índice de expresión con un valor de  $Z=3.09$ . Este gen codifica para una glicoproteína asociada a microfibrillas de la matriz extracelular, es decir cumple una función estructural (Stelzer et al., 2016). Este gen ha sido relacionado como un constituyente estructural importante en la matriz extracelular MEC, de modo que juega un papel fundamental a nivel del corazón humano con fisiología normal, ya que la MEC actúa como base para los componentes celulares del miocardio, un importante comunicador intercelular que integra cada una de las células, para una contracción coordinada y sistemática del corazón (Meagher et al., 2021). Por otro lado, se ha descrito que MFAP5, es relevante en la hematopoyesis, es decir la producción de glóbulos rojos, además de participar en la señalización celular para el mantenimiento de la integridad de los vasos sanguíneos (The UniProt Consortium, 2021).

Finalmente, en los fibroblastos III (Figura 6C), el gen con mayor sobre expresión fue de ACSL4 con un valor de  $Z=3.88$ . Este gen codifica para una isoenzima ligasa de ácidos grasos de cadena larga, desempeñando un papel clave en la biosíntesis de lípidos y la degradación de ácidos grasos, por lo que es probable que este tipo de fibroblastos al igual que los fibroblastos I, están involucrados en el metabolismo de lípidos, esencial en la producción energética cardíaca (The UniProt Consortium, 2021). Mientras que los fibroblastos tipo I sobre expresan genes que codifican transportadores ABC encargados de la homeostasis lipídica, los fibroblastos III sobre expresan una enzima catalizadora de ácidos grasos de cadena larga. Aunque ambas funciones se relacionan con el metabolismo de ácidos grasos, cumplen funciones distintas. Por esta razón, es posible determinar una clara diferencia entre las células a nivel genético y transcripcional, a pesar de que se relacionan en función y estructura.

#### **4.1.2. Cardiomiocito auricular**

Los cardiomiocitos son células especializadas que forman las fibras musculares del corazón. Este subtipo de cardiomiocito se encuentra ubicado en la cavidad auricular. En la Figura 7 se puede observar los 45 genes que se sobre expresan ( $Z>2$ ) de los

cardiomiocitos auriculares, en tonalidades rojas y con un porcentaje de expresión mayor al 50%, representada por el tamaño de los puntos. Los genes con mayor sobre expresión son L3MBTL4 ( $Z=3.72$ ) y NTN1 ( $Z=3.72$ ), los cuales están señalados en la gráfica. Se ha identificado a L3MBTL4 como un gen de susceptibilidad para la hipertensión (Liu et al., 2016), mientras que NTN1 es un gen codificador de la proteína llamada Netrina 1, la cual pertenece a una familia de proteínas relacionadas con laminina. Aunque la función de este gen en el corazón no se ha definido, se conoce que Netrina 1 está involucrada en la guía de axones y migración celular (Stelzer et al., 2016). Sin embargo, está bien establecido que la Netrina 1 participa tanto en la angiogénesis como en la morfogénesis de la vasculatura durante la vida fetal y también en la homeostasis de los vasos sanguíneos del adulto (Claro & Ferro, 2020). Según estos resultados, posiblemente en esta función vascular también están involucrados los cardiomiocitos auriculares.

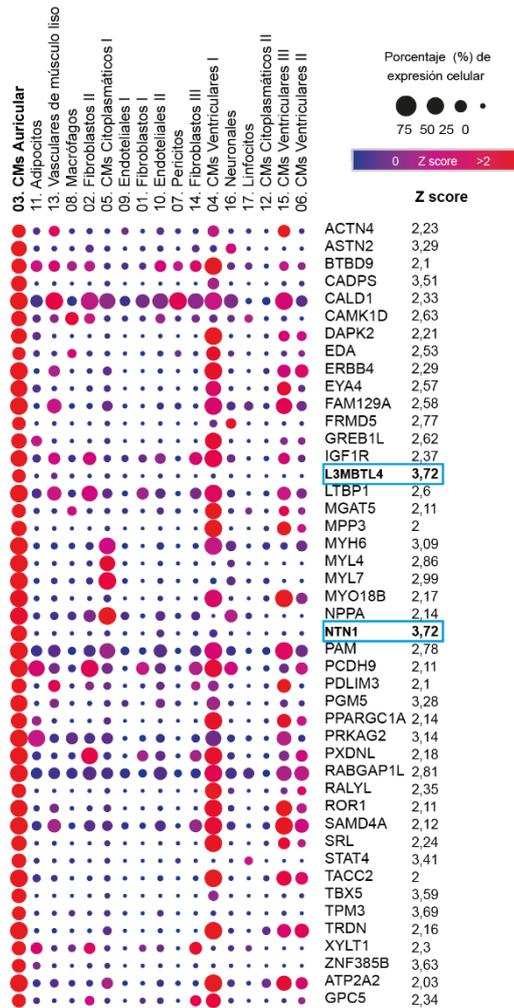


Figura 7. Datos de análisis de secuenciación de ARN de una sola célula de Cardiomiocitos Auriculares en el corazón. Gráfico de puntos de genes sobre expresados significativos ( $Z > 2$ ) en cardiomiocitos auriculares. El porcentaje de expresión es dada por el tamaño de los puntos y el valor de Z score es representada por los colores. Los recuadros indican los genes que tienen una mayor sobre expresión.

### 4.1.3. Cardiomiocito Ventricular I, II y III

El cardiomiocito ventricular I es el subtipo celular con mayor número de genes sobre expresados con un total de 382 genes (Anexo 1), en la Figura 8 únicamente se indican los 50 genes con mayor porcentaje de expresión, por lo que el tamaño de los círculos es mayor. Los genes con más sobre expresión en este subtipo celular son INADL, FNIP2, IQCJ- SCHIP1, FOCAD, ACADVL y ITGAV, todos con un valor de  $Z=3.88$  (Anexo 1). Estos genes se los ha relacionado con procesos biológicos como la contracción

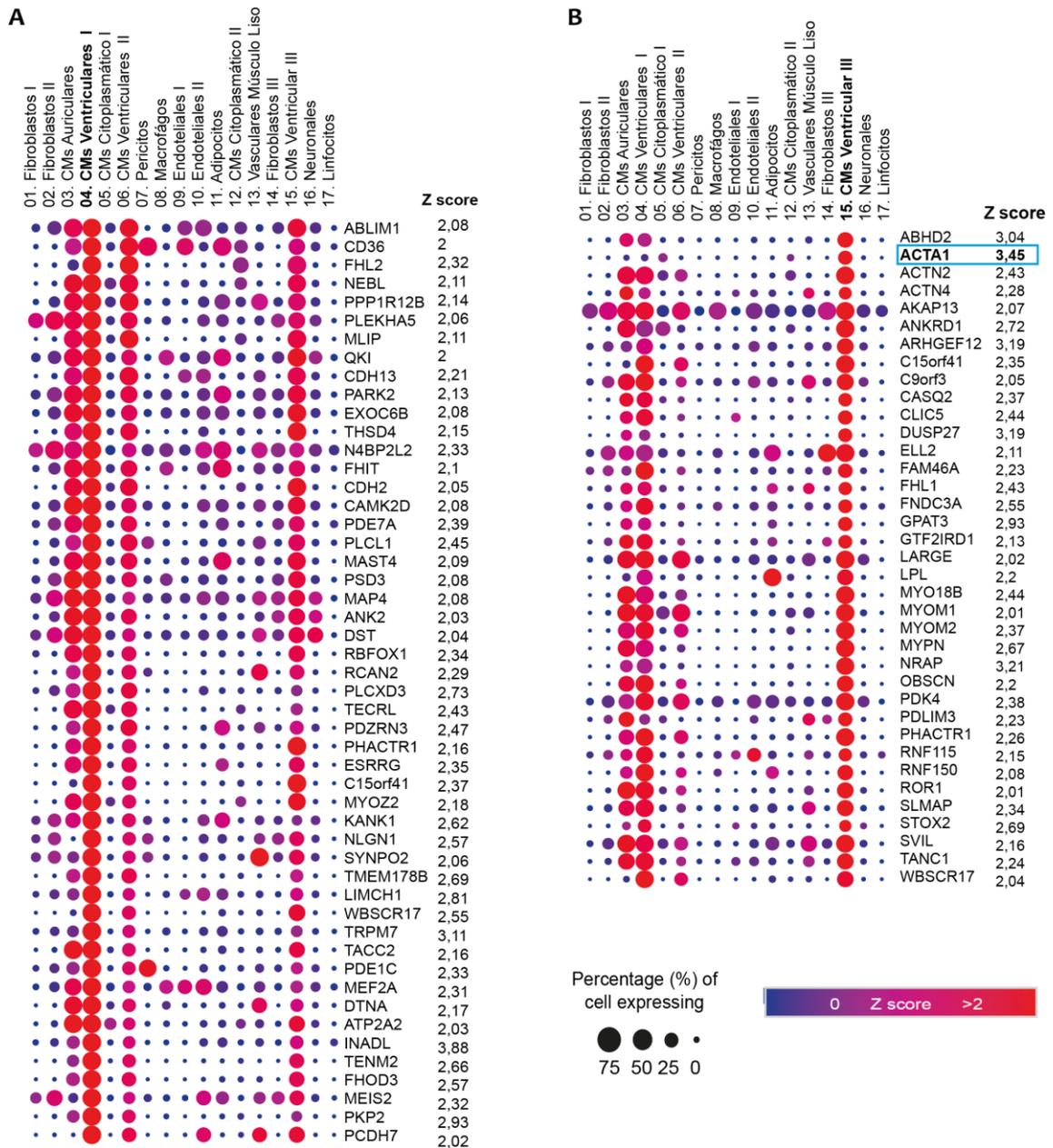


Figura 8. Datos de análisis de secuenciación de ARN de una sola célula de Cardiomiocitos Ventriculares en el corazón Gráfico de puntos de genes sobre expresados significativos en cardiomiocitos ventriculares tipo I (A) y tipo III (B). El porcentaje de expresión es dada por el tamaño de los puntos y el valor de Z score es representada por los colores. Los recuadros indican los genes que tienen una mayor sobre expresión o se detallan en el texto.

de músculo estriado y el desarrollo de células musculares (Stelzer et al., 2016). Es probable que los cardiomiocitos al formar las fibras musculares, sea necesaria la sobre expresión de estos genes para mantener la contracción cardiaca.

En los cardiomiocitos ventriculares II, únicamente el gen FHL2 tuvo una expresión mayor al 50%, con un valor de  $Z=2.29$ , por lo que no se pudo realizar la gráfica de puntos; además, este gen también se encuentra sobre expresado en cardiomiocitos ventriculares I, con un valor de  $Z= 2.32$  y un porcentaje de expresión de 98.2%. Este gen regula negativamente la vía de señalización de calcineurina / NFAT en cardiomiocitos (Stelzer et al., 2016). Esta vía de señalización se encarga de la regulación de la maduración del corazón durante el desarrollo, así como también de la regulación de la hipertrofia cardiaca adulta. Resulta importante la sobre expresión de este gen debido a que actúa en respuesta al aumento del calcio intracelular, específicamente en cardiomiocitos que es un tejido sensible al calcio, ya que este es indispensable en la contracción y relajación del musculo cardiaco (Schulz & Yutzey, 2004).

Por otra parte, FHL2 también inhibe la actividad apoptótica del gen FOXO1 que regula el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial, que podrían ser importantes en el metabolismo energético del corazón (W. He et al., 2018). Además este gen se encuentra sobre expresado en adipocitos ( $Z=2.62$ ; expresión 92.13%), por lo que probablemente exista una interacción importante con este subtipo celular (The UniProt Consortium, 2021).

Con respecto a los cardiomiocitos ventriculares III, un total de 37 genes tienen una expresión mayor al 50% (Figura 8B). El gen con mayor sobre expresión fue ACTA1 ( $Z=3.45$ ), que proporciona instrucciones para producir una proteína llamada alfa-actina esquelética (Stelzer et al., 2016). La familia de las actinas son las principales proteínas del sarcómero, la unidad principal de las células musculares (Figura 18), la función y estructura de la actina se describirá con detalle más adelante en el apartado de ontología génica. Inicialmente se creía que la isoforma de actina 1 se encuentra únicamente en el músculo esquelético, sin embargo se demostró en 2005 que la actina alfa- esquelética es la isoforma sarcomérica predominante en el corazón (Ilkovski et al., 2005).

Los resultados de este análisis muestran diferencias evidentes en términos de sobre expresión génica en los cardiomiocitos ventriculares. Además de las diferencias funcionales, se observó claramente un contraste en términos de cantidad de genes sobre expresados. Por un lado, el subtipo I tiene más de 300 genes sobre expresados, mientras que en el cardiomiocito ventricular II únicamente hay un gen con sobre expresión y en el cardiomiocito ventricular III son 37. Este contraste probablemente se deba a la ubicación y función de cada uno de los ventrículos.

#### **4.1.4. Cardiomiocito Citoplasmático I y II**

Existen dos subtipos de cardiomiocitos citoplasmáticos: Cardiomiocitos citoplasmáticos I y II. En cuanto a los Cardiomiocitos citoplasmáticos I, se sobre expresa un total de 9 genes, los cuáles son NPPA, MYL4, ACTC1, MYL7, MT-CO3, TCAP, MT-ND2, CRYAB, y MT-CYB. NPPA es el gen con mayor sobre expresión (valor de  $Z=2.65$ ) (Figura 9A) que codifica una proteína perteneciente a la familia de péptidos natriuréticos. Esta hormona desempeña un papel clave en la mediación de la homeostasis cardiorrenal y está implicada en la remodelación vascular y la regulación del metabolismo energético. La sobre expresión de este gen en cardiomiocitos parece ser indispensable ya que se conoce que también participa en la inhibición de la remodelación cardíaca y la hipertrofia cardíaca al inducir la apoptosis de los cardiomiocitos y atenuar el crecimiento de cardiomiocitos y fibroblastos (The UniProt Consortium, 2021).

En cuanto a los genes mitocondriales MT-CO3, MT-CYB, codifican subunidades de los citocromos C y B, respectivamente, mientras que MT-ND2 codifica la proteína NADH, todas ellas fundamentales en la cadena transportadora de electrones (Stelzer et al., 2016). Recientemente, se ha demostrado que el deterioro de la cadena transportadora de electrones podría desencadenar insuficiencia cardíaca, debido a que existe un deterioro energético cardíaco por la capacidad reducida para transferir ATP al citosol y una utilización ineficiente de la energía producida. Por esta razón es probable que la sobre expresión de estos genes mitocondriales que se involucran en la cadena transportadora de electrones sea fundamental para mantener una correcta actividad metabólica y energética (Noordali et al., 2018).

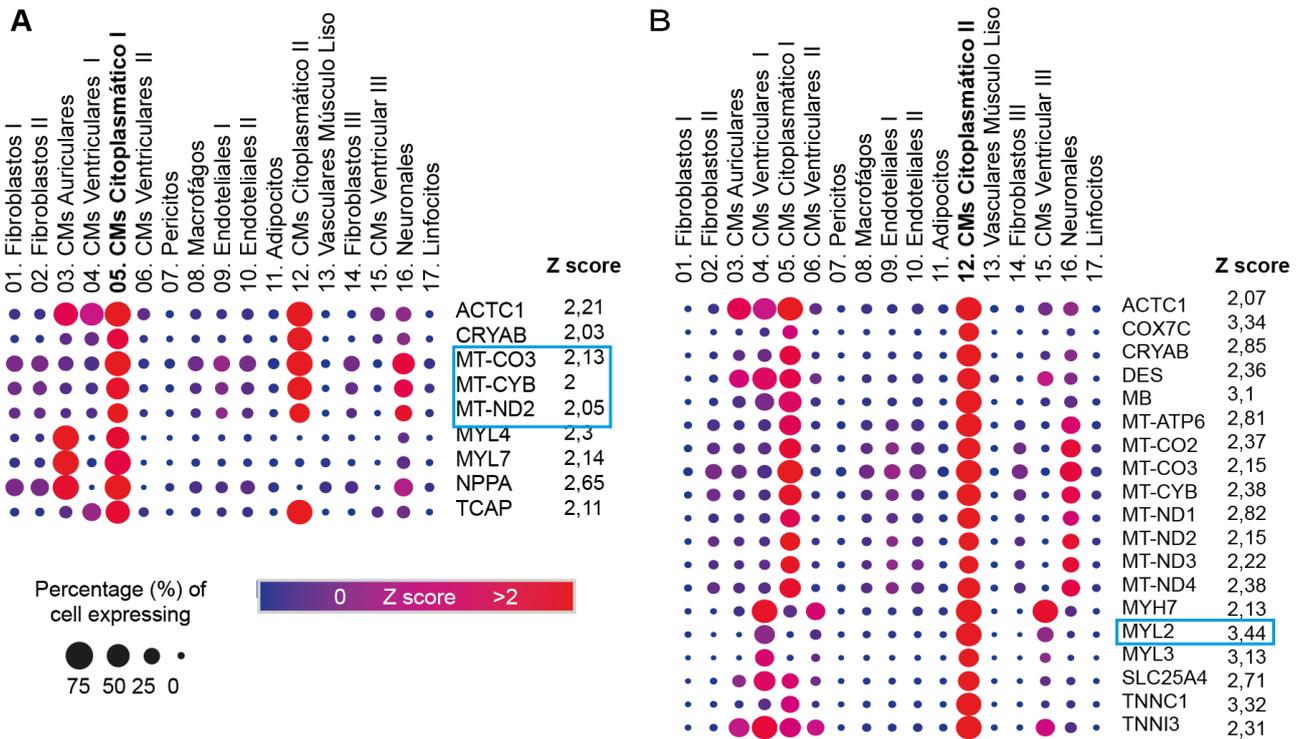


Figura 9. Datos de análisis de secuenciación de ARN de una sola célula de Cardiomiocitos Citoplasmáticos en el corazón. Gráfico de puntos de genes sobre expresados significativos en cardiomiocitos citoplasmáticos tipo I (A) y tipo II (B). El porcentaje de expresión se representa por el tamaño de los puntos y el valor de Z score es representada por los colores. Los recuadros indican los genes que tienen una mayor sobre expresión o los que se detallan en el texto.

Por otra parte, en los cardiomiocitos citoplasmáticos II se observó 19 genes sobre expresados (Figura 9B). El gen MYL2 es el gen con mayor sobre expresión con un valor de  $Z=3.44$ . MYL2 codifica la cadena ligera de miosina 2, la cual es una proteína contráctil que juega un papel en el desarrollo y la función del corazón (Stelzer et al., 2016). Es probable que la sobre expresión de la miosina sea indispensable en los cardiomiocitos ya que esta proteína es indispensable en la cinética de la contracción del músculo cardiaco, debido que forma parte del disco Z conformada por actina y miosina, las cuales son la base de las células musculares (Sysa-Shah et al., 2012). La interacción de las cabezas de miosina se une a la actina, formando un puente cruzado que empuja los filamentos de actina, causando así la contracción cardiaca (Figura 21) (McCain et al., 2012).

Los genes ACTC1 y CRYAB, aunque con diferentes valores de Z se sobre expresan en los dos subtipos de cardiomiocitos (Figura 9). A pesar de que en los dos subtipos celulares existen diferentes genes sobre expresados, estos genes se encuentran muy relacionados entre sí, como, por ejemplo, los genes MYL4 y MYL7 en los CMs

citoplasmáticos I y los genes MYL2 y MYL3 en los CMs citoplasmáticos II. Estos genes son cadenas de miosina son parte fundamental del movimiento del músculo cardiaco, y se sobre expresan en dos subtipos de CMs Citoplasmáticos. Este resultado evidencia que, aunque exista una similitud entre células en términos de fenotipo, a nivel molecular pueden ser diferentes, en este caso ambos subtipos celulares expresan cadenas de miosina, sin embargo, genéticamente son diferentes; es así como se demuestra que es probable que sea fundamental un análisis celular a nivel de genes y proteínas para lograr la caracterización de esta diversidad.

#### 4.1.5. Pericitos

En los pericitos se identificaron un total de 18 genes con un alto nivel de expresión (Figura 10). El gen con sobre expresión mayor fue EGFLAM con un valor Z de 3.84. Este gen codifica una proteína involucrada en procesos biológicos como la organización de la matriz extracelular. Su principal función es la unión de iones de calcio del retículo sarcoplásmico (Embl-Ebi, 2021). Esta unión permite la liberación del calcio suficiente que permite la señal eléctrica del sistema nervioso para iniciar la contracción del músculo cardiaco, (Sutanto y Heijman, 2019). Aunque no se ha identificado la función de los pericitos en el corazón, la sobre expresión de EGFLAM en este subtipo celular, podría indicar que cumple un rol importante en la contracción cardiaca.

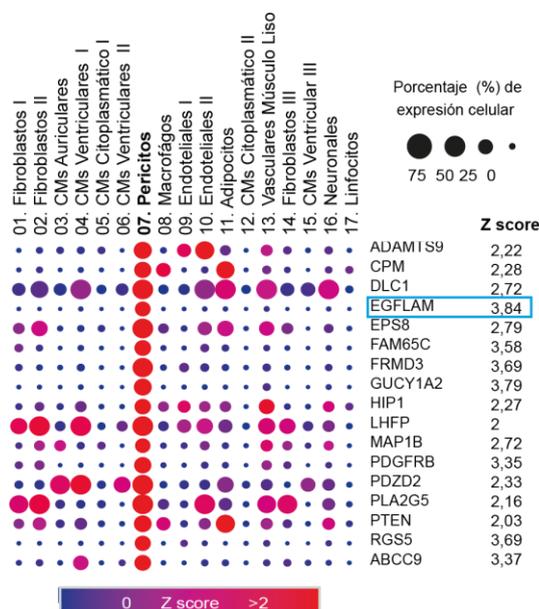


Figura 10. Datos de análisis de secuenciación de ARN de una sola célula Pericitos en el corazón Gráfico de puntos de genes sobre expresados significativos ( $Z > 2$ ) en pericitos. El porcentaje de expresión se representa por el tamaño de los puntos y el valor de Z score es representada por los colores. Los recuadros indican los genes que tienen una mayor sobre expresión o se detallan en el texto.

#### 4.1.6. Macrófagos

Un total de 27 genes se sobre expresan en los macrófagos (Figura 11), dentro de ellos, el gen con una sobre expresión mayor es el MRC1, como se puede observar en la gráfica. Este gen codifica una proteína llamada receptor de manosa de macrófagos, el cual actúa como receptor fagocítico de bacterias, hongos y otros patógenos (The UniProt Consortium, 2021). Se sabe que en el corazón, los macrófagos cardíacos tienen funciones biológicas generalizadas, incluidas funciones en la presentación de antígenos, fagocitosis e inmunorregulación, mediante la formación de diversas citocinas y factores de crecimiento; por lo tanto, estas células desempeñan un papel activo en la reparación de tejidos después de una lesión cardíaca (Chen et al., 2020).

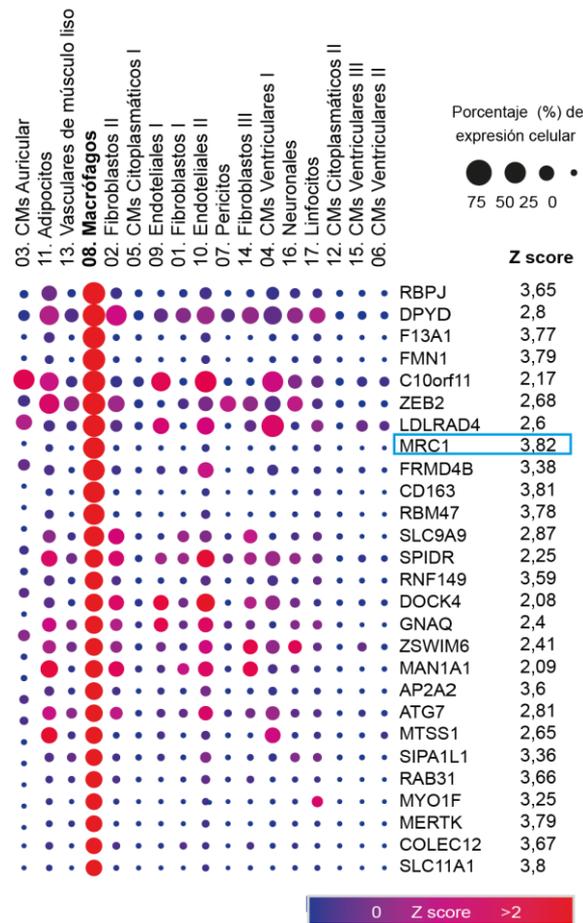


Figura 11. Datos de análisis de secuenciación de ARN de una sola célula de Macrófagos en el corazón. Gráfica de puntos de genes sobre expresados significativos ( $Z > 2$ ) en macrófagos. El porcentaje de expresión se representa por el tamaño de los puntos y el valor de Z score es representada por los colores. Los recuadros indican los genes que tienen una mayor sobre expresión.

#### 4.1.7. Endoteliales I y II

Existen dos subtipos de células endoteliales: I y II. En las células endoteliales I se determinaron 18 genes sobre expresados (Figura 12A), de los cuales, el gen F8 obtuvo el mayor valor de  $Z=3.56$ . El gen F8 proporciona instrucciones para producir una proteína llamada factor VIII de coagulación (Stelzer et al., 2016); actúa generalmente después de una lesión, los coágulos protegen el cuerpo sellando los vasos sanguíneos dañados y evitando la pérdida de sangre (of Medicine, 2020). En base a estos resultados, es probable que las células endoteliales, además de su función (Tabla 1) quizás este involucrada en la reparación de los vasos sanguíneos después de ser dañados (L. Wang et al., 2020).

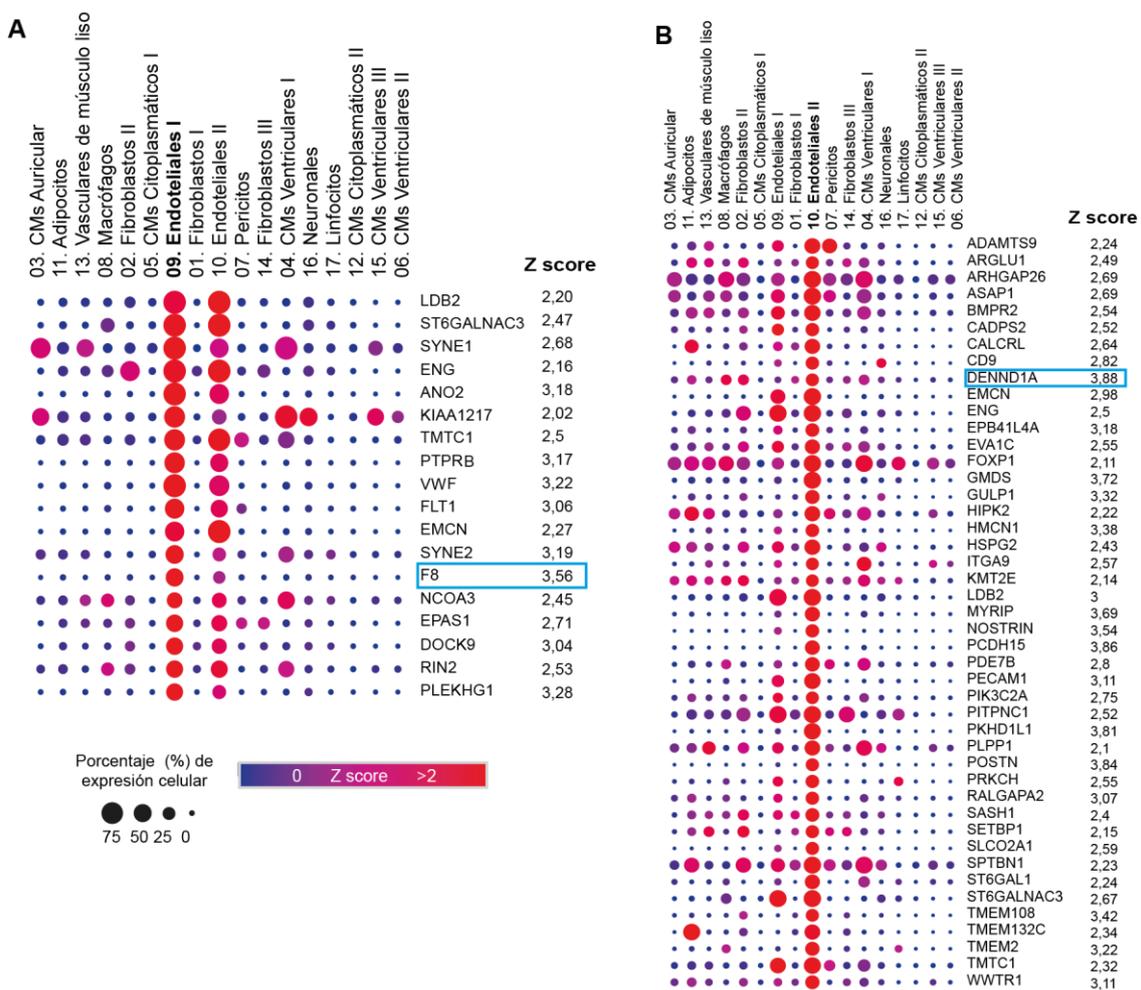


Figura 12. Datos de análisis de secuenciación de ARN de una sola célula de células Endoteliales en el corazón. Gráfico de puntos de genes sobre expresados significativos ( $Z > 2$ ) en células endoteliales I (A) y II (B). El porcentaje de expresión se representa por el tamaño de los puntos y el valor de Z score es representada por los colores. Los recuadros indican los genes que tienen una mayor sobre expresión.

En cuanto a las células endoteliales II se determinaron 45 genes sobre expresados (Figura 12B), de los cuales DENND1A ( $Z=3.88$ ), es el gen con mayor sobre expresión

en este subtipo celular. Este gen está involucrado en la regulación de la hipertrofia cardíaca mediante la vía endocrina mediada por clatrina (L. He et al., 2016).

Aunque su función específica en células endoteliales no ha sido descrita, los resultados muestran que las células endoteliales podrían estar involucradas en la regulación de la hipertrofia cardíaca (Stelzer et al., 2016).

#### **4.1.8. Adipocitos**

Este subtipo celular es el segundo con mayor número de genes sobre expresados después de los cardiomiocitos ventriculares II. En total 128 genes se encontraron sobre expresados en los adipocitos cardíacos (Anexo 1). Sin embargo, en la figura 18 se puede identificar los 50 genes con mayor sobre expresión. Los genes GPAM, ADIPOQ y ITGA señalados en la gráfica, tienen un valor de  $Z=3.88$  son los genes con mayor sobre expresión. ADIPOQ es un gen que está relacionado con el metabolismo de las grasas y la sensibilidad de la insulina (Stelzer et al., 2016). Por otro lado ITGA, codifica una integrina que está relacionada con la adhesión célula -matriz, importante en la comunicación celular (The UniProt Consortium, 2021). GPAM, codifica una enzima, esencial en la biosíntesis de triglicéridos y otros glicerolípidos (Stelzer et al., 2016).

Es interesante como este subtipo celular representa uno de los que mayores genes sobre expresados tiene. Los adipocitos en el corazón proporcionan la reserva energética más importante, necesaria para el correcto bombeo del corazón. Más adelante se detallará la importancia del metabolismo de lípidos en el sistema cardiovascular.

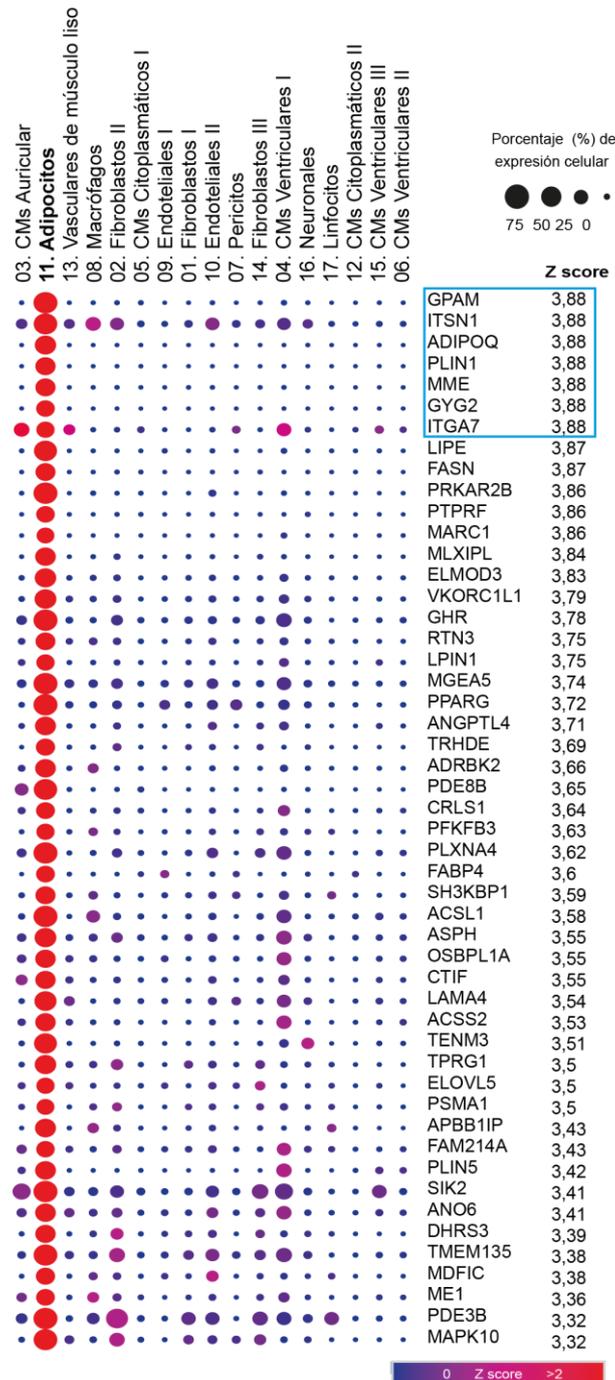


Figura 13. Datos de análisis de secuenciación de ARN de una sola célula de Adipocitos en el corazón. Gráfico de puntos de genes sobre expresados significativos ( $Z > 2$ ) en adipocitos. El porcentaje de expresión se representa por el tamaño de los puntos y el valor de Z score es representada por los colores. Los recuadros indican los genes que tienen una mayor sobre expresión.

#### 4.1.9. Células vasculares de músculo liso

En las células vasculares del músculo liso se identificaron 26 genes sobre expresados (Figura 14). El gen ITGA8 es el que tiene una mayor sobre expresión con un

valor de  $Z=3.88$ . Codifica para una integrina esencial en la adhesión celular, el remodelamiento citoesquelético y la activación de las vías de señalización celular, más adelante se detallará la importancia de los mecanismos de adhesión en el corazón (The UniProt Consortium, 2021).

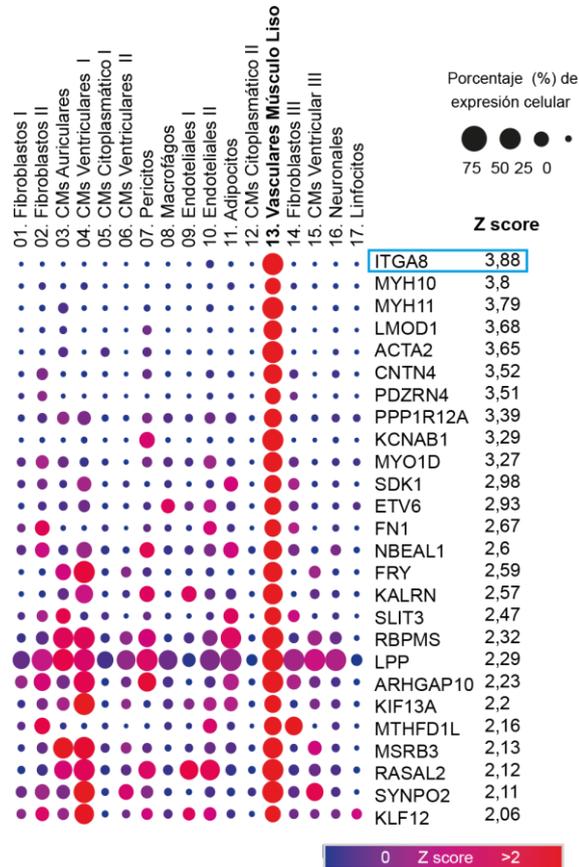


Figura 14. Datos de análisis de secuenciación de ARN de una sola célula de células Vasculares de Músculo Liso en el corazón. Gráfico de puntos de genes sobre expresados significativos ( $Z > 2$ ) en células vasculares de músculo liso. El porcentaje de expresión se representa por el tamaño de los puntos y el valor de Z score es representada por los colores. Los recuadros indican los genes que tienen una mayor sobre expresión o se detallan en el texto.

#### 4.1.10. Células Neuronales

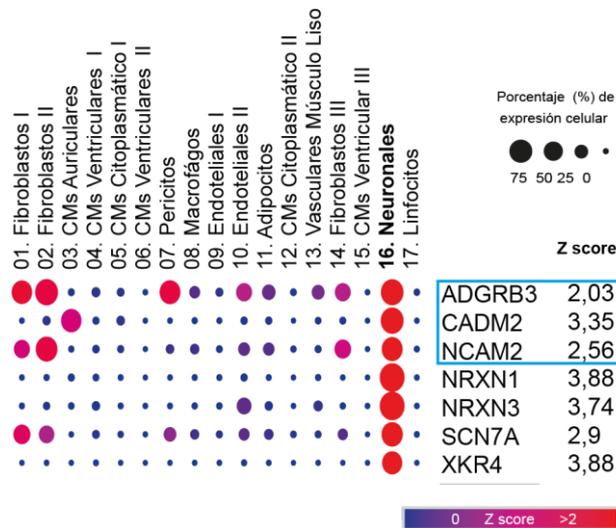


Figura 15. Datos de análisis de secuenciación de ARN de una sola célula de células neuronales en el corazón. Gráfico de puntos de genes sobre expresados significativos ( $Z > 2$ ) en células neuronales. El porcentaje de expresión se representa por el tamaño de los puntos y el valor de Z score es representada por los colores. Los recuadros indican los genes que tienen una mayor sobre expresión.

En este subtipo celular se determinaron 7 genes con sobre expresión (Figura 15). Estos genes están relacionados con la adhesión neuronal (NCAM2, ADGRB3 y CADM2). Además SCN7A codifica una proteína esencial del canal de sodio dependiente de voltaje, que permite la transducción de señales para la contracción cardio muscular (Stelzer et al., 2016). Aunque no se ha estudiado a profundidad las células neuronales en el corazón, estas son esenciales en la contracción y relajación del corazón. El mantenimiento y sincronización de estas células, es fundamental en el correcto funcionamiento cardiaco (Kolodziejczyk & Lönnberg, 2017).

## 4.2. Red de interacción proteína - proteína

A partir de los 804 genes sobre expresados, en los distintos subtipos celulares del corazón, se obtuvo una red de 366 proteínas que interactúan entre sí por medio de 1670 enlaces, como se representa en la Figura 16.

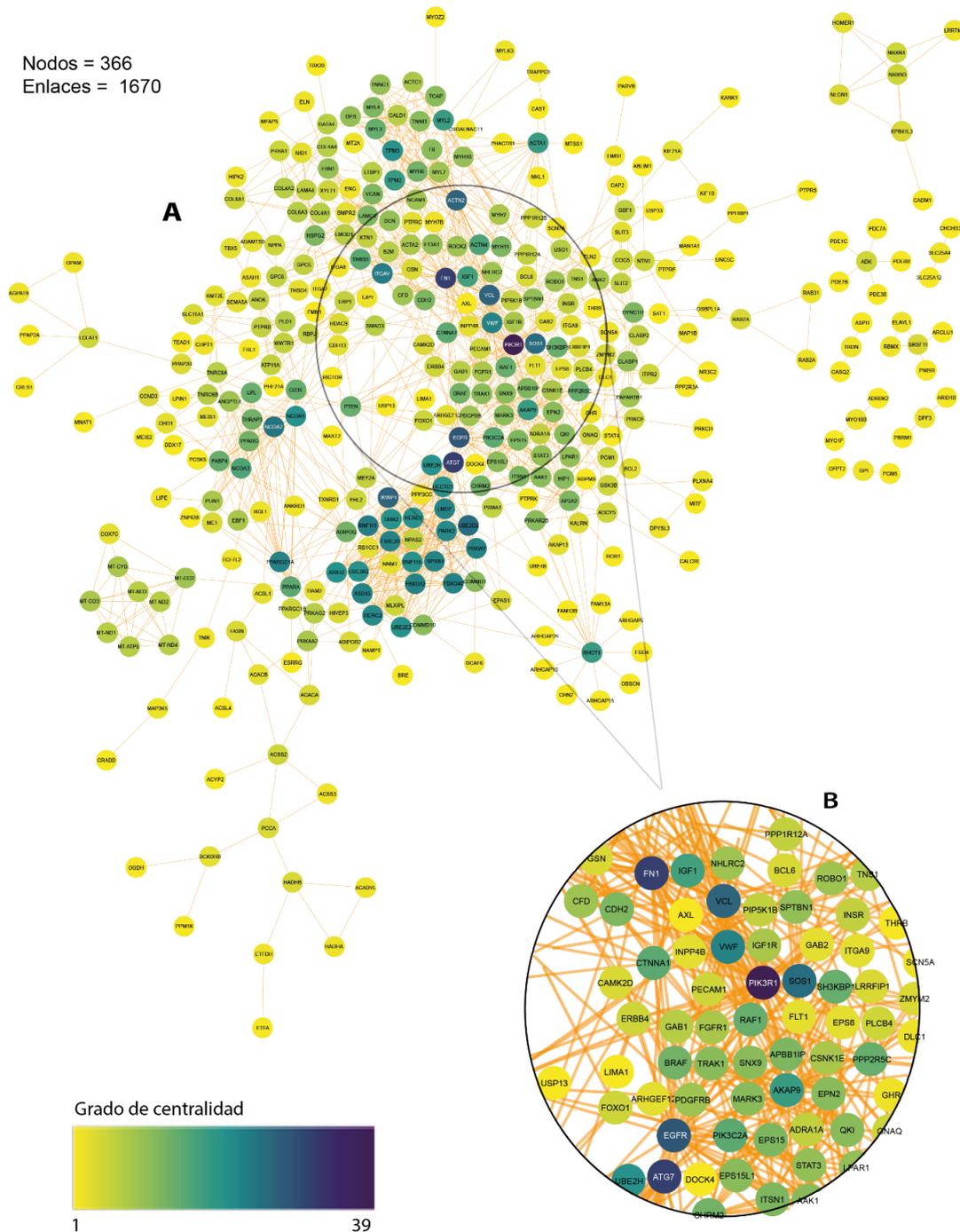


Figura 16. (A) Red de interacción PPI de proteínas sobre expresadas en el corazón humano con fisiología normal generado con STRING. La red se compone de 366 nodos y 1670 interacciones. La diferencia de color de los nodos indica el grado de centralidad. El grado de centralidad 1 en amarillo y el mayor grado de centralidad en morado. (B) Aumento de la red PPI de las 5 proteínas con mayor grado de centralidad.

Por otra parte, a partir del análisis de grado de centralidad se determinó el número de interacciones de cada una de las proteínas para revisar todas las proteínas y su grado de centralidad se encuentran en el anexo 3.

*Tabla 3. Las 5 proteínas con mayor grado de centralidad en la red PPI*

	<b>Proteínas</b>	<b>Grado de Centralidad</b>	<b>Célula</b>
1	PI3KR1	39	Cardiomiocito ventricular I
2	ATG7	31	Macrófagos
3	FN1	31	Vasculares de Músculo Liso
4	EGFR	28	Fibroblastos III
5	ACTN2	26	Cardiomiocitos Ventriculares III

Dentro del estudio de las redes de interacción, es importante la identificación de las proteínas más centrales ya que estas proteínas al tener un mayor número de interacciones, es probable que su ausencia afecte la función de un número excepcional de otras proteínas (Barabási et al., 2011). Por esta razón, al ser un análisis ómico, a continuación, se discutirán las funciones de las proteínas con mayor grado de centralidad (Tabla 3).

#### **4.2.1. Subunidad 1 reguladora de fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3KR1)**

La proteína más importante y con mayor índice de centralidad es PI3KR1, con un total de 39 interacciones en la red (Tabla 3) (Oudit y Penninger, 2009). La PI3KR1 es una subunidad que regula la actividad de la enzima llamada fosfatidilinositol 3-quinasa PI3K (Sya-Shah et al., 2012), que juega un papel importante en las acciones metabólicas de la insulina, se conoce que una mutación en esta proteína se ha asociado con la resistencia a esta hormona (Durrant y Hers, 2020). Se ha demostrado que la vía de PI3K-AKT protege a los cardiomiocitos de la apoptosis isquémica e hipóxica a través de su función mitocondrial (Song et al., 2018).

Es posible que la importancia de la PI3K radique en que, al igual que otras quinasas participa en la fosforilación de moléculas de señalización celular (Durrant y Hers, 2020). Además, la interacción que se demostró con más de 30 proteínas en el corazón se deba a que la señalización de PI3K es fundamental para varias actividades

celulares, incluyendo el movimiento de celular, el transporte de materiales dentro de las células y la supervivencia celular sobre todo es un regulador indispensable de la proliferación y apoptosis celular, además de ser un regulador clave de hormonas (Oskouian y Saba, 2010).

Por otra parte, estudios recientes han relacionado la activación de la vía PI3K con la señalización del calcio  $Ca^{2+}$ , el cual es indispensable en la contracción y relajación del corazón (Figura 17). Por esta razón es probable que PI3K no solo regule la actividad energética de los cardiomiocitos, sino también su función contráctil. El equilibrio entre la contractilidad con el control metabólico es crucial para las células del sistema cardiovascular y está emergiendo para desempeñar un papel clave en el desarrollo de enfermedades (Ghigo et al., 2017).

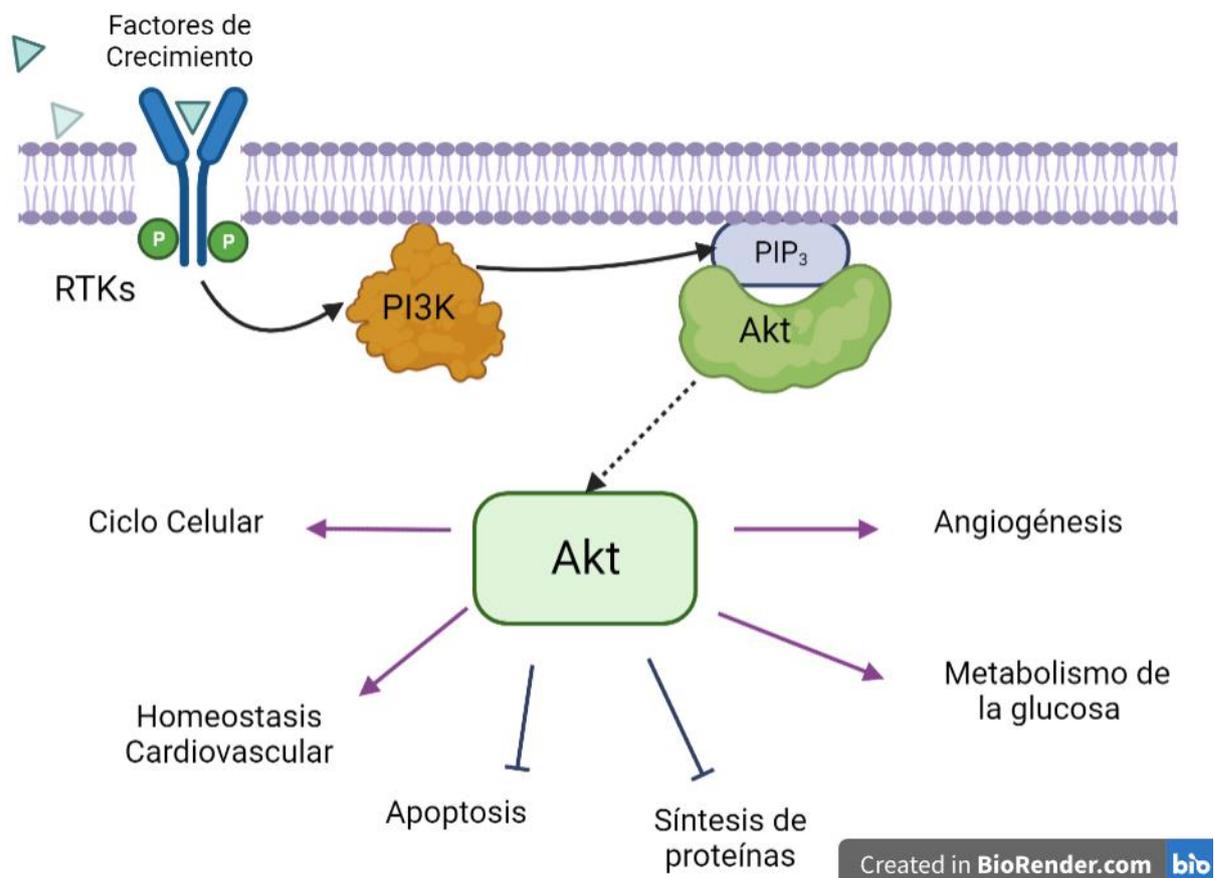


Figura 17. Vía de señalización PI3K- Akt. Funciones principales de la vía, crecimiento celular, apoptosis, metabolismo de la glucosa, supervivencia celular, progresión del ciclo celular y síntesis de proteínas.

En consecuencia, debido al alto grado de centralidad de PI3KR1, es posible precisar que esta proteína no solo funciona como cardioprotector, sino que también es indispensable en la regulación de la contracción cardíaca y el metabolismo energético del corazón (Oudit y Penninger, 2009). Además es probable que, al ser una proteína con un alto número de interacciones, la alteración de su función tendría consecuencias negativas; actualmente se le ha relacionado a PI3K con el desequilibrio energético que es un desencadenante de diversas patologías cardíacas, incluida la insuficiencia cardíaca (Sya-Shah et al., 2012).

#### **4.2.2. Proteína 7 relacionada con la autofagia (ATG7)**

La proteína ATG7 cuenta con un total de 31 interacciones con genes sobre expresados en el corazón (Tabla 3), es la segunda proteína más relevante en función a su número de interacciones. ATG7 es una proteína que actúa como ligasa y juega un rol central en la formación de autofagosomas y cuando esta vía se bloquea, los orgánulos dañados y las proteínas alteradas se acumulan incluso en condiciones basales en los hepatocitos (Karvela et al., 2016). En el corazón, ATG7 induce la autofagia basal y atenúa la acumulación de proteínas mal plegada (Iliadis et al., 2011). La importancia de esta proteína probablemente se deba a que, en el corazón en condiciones normales, la autofagia degrada y recicla componentes citoplasmáticos, como proteínas y orgánulos, y elimina selectivamente las mitocondrias dañadas como mecanismo citoprotector (Ha y Bauer, 2018) (Wu y Lu, 2019). Al ser una proteína con un alto número de interacciones, una alteración, podría desencadenar enfermedades; se ha demostrado que la acumulación de proteínas y orgánulos anormales, especialmente mitocondrias, puede causar directamente disfunción cardíaca (Karvela et al., 2016).

#### **4.2.3. Fibronectina 1 (FN1)**

El gen FN1 proporciona instrucciones para producir dos tipos de proteína fibronectina 1: fibronectina 1 plasmática soluble y fibronectina 1 celular insoluble (Warkala et al., 2021). Esta proteína presentó un total de 31 interacciones (Tabla 3). Aunque no se ha detallado una función específicamente en el corazón, se sabe que en las células del hígado producen fibronectina 1 plasmática soluble y la liberan al torrente sanguíneo, donde participa principalmente en la coagulación de la sangre y la cicatrización de heridas

(Lockhart et al., 2011), por lo que posiblemente cumpla el mismo rol en el tejido cardiaco. Por otra parte, la fibronectina 1 plasmática soluble funciona en los espacios extracelulares (Figura 18), adhiriéndose a la superficie de las células y uniéndose a proteínas como por ejemplo el colágeno (Fountoulaki y Dagres, 2015) para formar fibras que ayudan a reparar los tejidos después de una lesión, además, ayuda con la formación continua de la matriz extracelular (Warkala et al., 2021).

Por otro lado, se sabe que la fibronectina juega un papel esencial estando presente tanto en tejidos con fisiología normal como lesionados en proceso de curación y regeneración (Warkala et al., 2021). Así mismo, esta proteína tiene una participación en el control del comportamiento celular y además tiene un rol fundamental en el control de la adhesión, propagación, migración celular, proliferación y diferenciación celular (Lockhart et al., 2011).

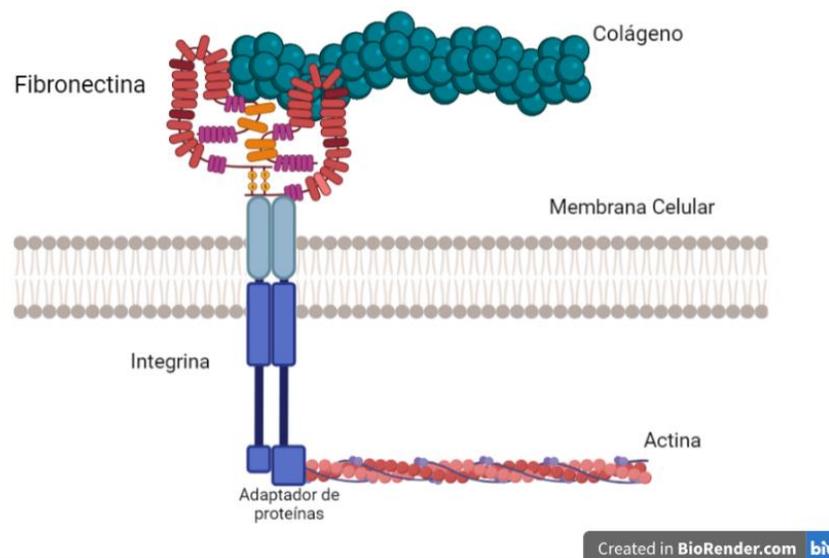


Figura 18. Fibronectina unida al colágeno interactuando con actina

Es importante recalcar que FN1 se encuentra sobre expresado en los macrófagos, es decir que probablemente estas células además de su actividad inmunológica podrían intervenir en el desarrollo de la matriz extracelular en el corazón (Lockhart et al., 2011). La alta interacción de esta proteína seguramente se deba a que la matriz extracelular es importante en el corazón ya que durante el desarrollo contiene numerosas moléculas que forman un entorno dinámico que juegan un papel activo y crucial en la regulación de los eventos celulares (McCain et al., 2012). Además, las moléculas de matriz extra celular que se encuentran en el corazón incluyen hialuronato, fibronectina, fibrilina,

proteoglicanos y colágenos, las mismas que son imprescindibles en la estructura y bombeo del corazón (Lockhart et al., 2011).

#### **4.2.4. Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR)**

La proteína EGFR está sobre expresado en fibroblastos III en el corazón humano y presenta un total de 28 interacciones (Tabla 3). Este gen proporciona instrucciones para producir una proteína llamada receptor del factor de crecimiento epidérmico, que atraviesa la membrana celular de modo que un extremo de la proteína permanece dentro de la célula y el otro extremo se proyecta desde la superficie exterior de la célula (Iwabu et al., 2004). Este posicionamiento permite que el receptor se una a otras proteínas llamadas ligandos como el Factor de crecimiento epidérmico o EGF, fuera de la célula y reciba señales que ayudan a la célula a responder a su entorno, como por ejemplo, permite la activación de vías de señalización dentro de la célula que promueven el crecimiento, la división y la supervivencia celular (Sysa-Shah et al., 2012).

Posiblemente la importancia este receptor, se deba a que también se ha demostrado que tiene actividad en el desarrollo cardíaco normal, y cumple un rol en la modulación del tono vascular basal y la homeostasis vascular (Schreier et al., 2014). Por otro lado, es probable que la alta interacción que tiene EGFR en el corazón, sea debido a su relación en la regulación de la presión arterial y de la remodelación cardíaca. De igual manera, se conoce que la sobre expresión de EGFR activa la señalización de pro-supervivencia cardíaca y las vías hipertróficas en los cardiomiocitos, incluida la vía PI3K / AKT, que regula la supervivencia de los cardiomiocitos y la traducción de proteínas (Piper-Vallillo et al., 2020). Las proteínas de señalización downstream de la EGFR, inician varias cascadas de transducción de señales, principalmente las vías de la quinasa regulada por señal extracelular ERK / MAPK, y jun quinasa (JNK), regulando así la proliferación celular, supervivencia, diferenciación, migración, inflamación y homeostasis de la matriz (Chaudhary y Gajra, 2010).

#### **4.2.5. Actina en la contracción del corazón (ACTN2)**

La proteína ACTN2 con 26 interacciones (Tabla 3), perteneciente al disco Z Alfa Actina 2, es un componente principal del disco Z del sarcómero expresado en el músculo cardíaco y esquelético como se puede apreciar en la Figura 19. El alto grado de

centralidad que presenta esta proteína seguramente se debe a que es la única isoforma muscular de la  $\alpha$ -actina expresada en el músculo cardíaco, la cual desempeña la función más importante del corazón, la contracción. Como se puede visualizar en la Figura 18, ACTN2 actúa como un anclaje de estructura y un sensor de estiramiento del sarcómero, y participa en la organización de los canales iónicos en el Disco Z de los cardiomiocitos (Park et al., 2021). Por otro lado, ACTN2 interactúa directamente con los canales iónicos cardíacos de potasio y de sodio. A través de la Alfa Actina 2 se ha reportado el acoplamiento molecular de un canal de  $K^+$  activado por  $Ca^{2+}$  a los canales de  $Ca^{2+}$  de tipo L (Ehler, 2018).

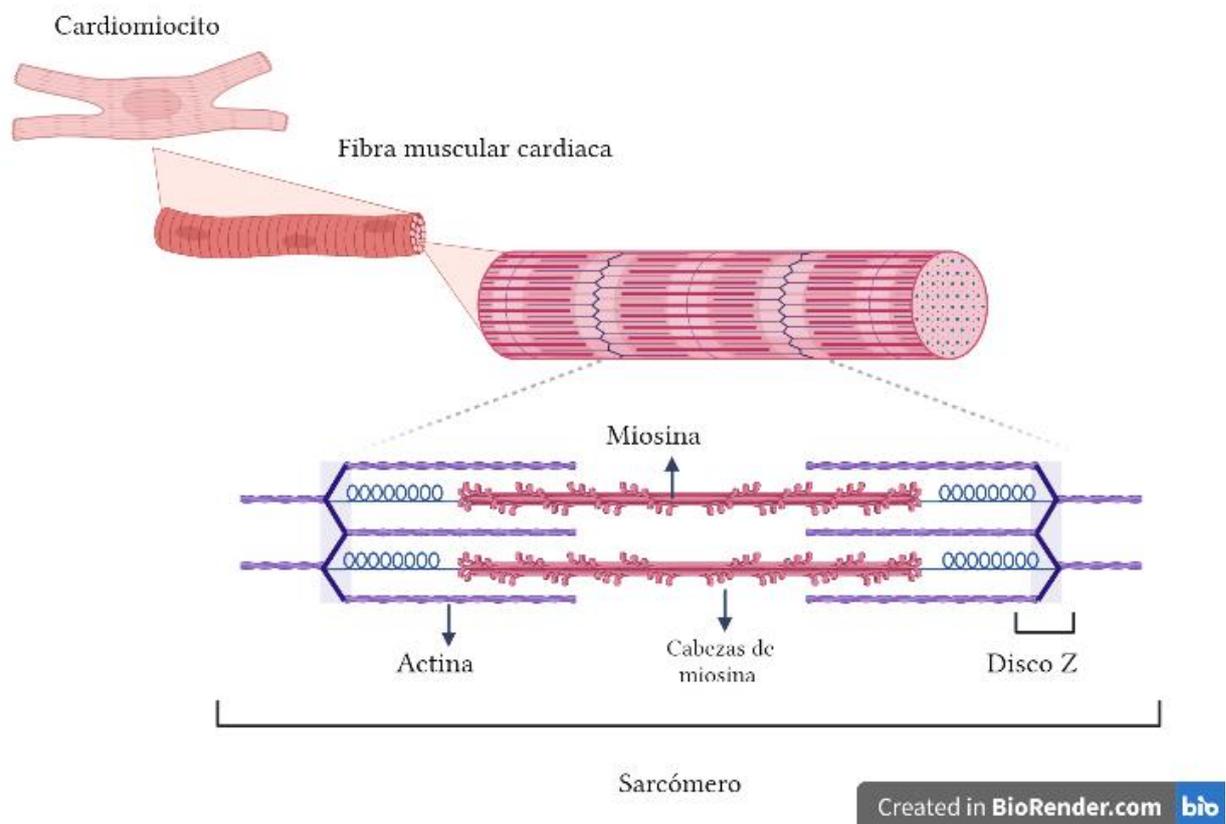


Figura 19. Base estructural del cardiomiocito formado por fibras musculares. El sarcómero está formado por filamentos de actina y miosina. Se puede apreciar el disco Z de color azul en la fibra muscular.

Como se ha descrito, ACTN2 al ser una proteína con un alto número de interacciones, un cambio conformacional y funcional podrían causar enfermedades; estudios previos informaron que la mutación ACTN2 puede conducir a diversas miocardiopatías, como miocardiopatía dilatada, miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía restrictiva y miocardiopatía no compactada del ventrículo izquierdo, así como arritmias, fibrilación ventricular idiopática, arritmias auriculares juveniles y muerte súbita inexplicable (Park

et al., 2021; Rangaraju et al., 2012). Por esta razón ACTN2 es fundamental tanto a nivel estructural como funcional en el corazón (Ilkovski et al., 2005).

### **4.3.Ontología génica del corazón**

Durante los análisis de ontología génica de los 804 genes sobre expresados en el corazón humano, se observaron un total de 346 procesos biológicos, y 27 vías de señalización en la Enciclopedia de Kyoto de Vías de Señalización de Genes y Genomas KEGG (Kanehisa Laboratories, 2018). A partir de una curación manual tomando en cuenta la significancia estadística en función del valor de P ajustado propio de cada proceso biológico y ruta metabólica e incluyendo una exhaustiva revisión de literatura, se determinaron 8 procesos biológicos y 7 vías de señalización en KEGG más representativos, en los que se involucran todos los genes sobre expresados estudiados (Figura 20, 22 y 23) los cuales fueron agrupados en tres conjuntos importantes: actina, adhesión y vías de señalización.

Los resultados de este análisis fueron representados en un Manhattan Plot (Figura 20, 22 y 23). En el Eje de las X se muestra las anotaciones, es decir se muestran los procesos biológicos y vías de señalización. El Eje de las Y, muestra el logaritmo negativo del valor de P ajustado, el cual es el resultado del análisis de corrección de errores realizado por g:GOST. Cada círculo de la gráfica representa un solo proceso biológico o vía de señalización y están escalados según el número de genes identificados en ese término. Los círculos más claros representan términos insignificantes mientras que, aquellos con mayor intensidad fueron los resultados significativos de la investigación. Adicionalmente, la tabla enumera los procesos biológicos seleccionados en el Manhattan Plot y muestra cada uno de los valores de P, los cuales están codificados por colores con mayor intensidad los más significativos.

#### **4.3.1. Actina**

Los genes sobre expresados identificados previamente, mostraron que estaban altamente relacionados con los procesos biológicos de actina (Figura 20). Para comprender la función de la actina en el corazón, es necesario conocer la estructura muscular del corazón (Ehler, 2018). El sarcómero es la unidad básica la fibra muscular, los cuales contienen miosina y actina, las dos proteínas que se deslizan una sobre la otra

para provocar una contracción muscular (Figura 21) (McCain et al., 2012). Durante cada latido del corazón, los cardiomiocitos sufren cambios de longitud y carga. Las neuronas motoras llevan las señales desde el sistema nerviosos central a la fibra muscular, el cual genera el potencial de acción, que a su vez causa la liberación de iones de calcio (Kumar et al., 2014). La unión desplazamiento de la actina sobre la miosina utilizando ATP, permite la contracción muscular, la cual está regulado por los potenciales de acción y concentraciones de calcio (Woodcock & Matkovich, 2005).

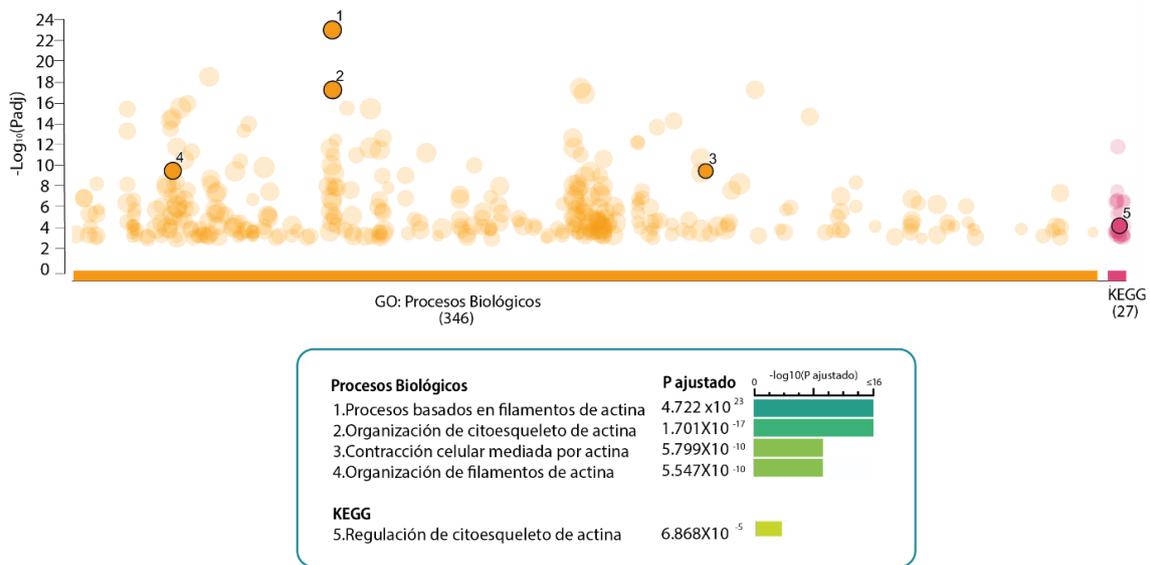


Figura 20. Mapa de enriquecimiento de genes sobre expresados en el corazón humano relacionados a la actina. En la gráfica se expresan los valores de P ajustado para los procesos biológicos que están relacionados con actina. Cada círculo representa un proceso biológico, los círculos enumerados representan aquellos señalados en el recuadro. El color naranja representa los procesos biológicos y el color rosa representa las vías de señalización de la base de datos KEGG.

En la Figura 20 se muestran 4 procesos biológicos y una vía de señalización asociadas a la actina. El primero corresponde a los procesos basados en filamentos de actina ( $P=4.722 \times 10^{-23}$ ) que comprende cualquier proceso celular que dependa de aquella parte de las fibras musculares que incluye filamentos de actina y sus proteínas asociadas (EMBL, 2020). Por otro lado, la organización de citoesqueleto de actina ( $P=1.701 \times 10^{-17}$ ) que es el resultado del ensamblaje y la disposición de estructuras citoesqueléticas a nivel celular (Rangaraju et al., 2012). Como se mencionó anteriormente, el citoesqueleto forma el armazón de los cardiomiocitos, proporciona integridad mecánica y resistencia, estabiliza las proteínas sarcomérica y regula la forma celular, por lo que este proceso resulta fundamental para la funcionalidad contráctil y la estructural del corazón (Kolwicz

et al., 2013). Algo semejante ocurre con la contracción del músculo cardíaco ( $P=5.799 \times 10^{-10}$ ) es precisamente un proceso basado en filamentos de actina, por lo que seguramente la regulación y organización de actina serían fundamentales en el corazón (Ehler, 2018).

Sarcómero Relajado

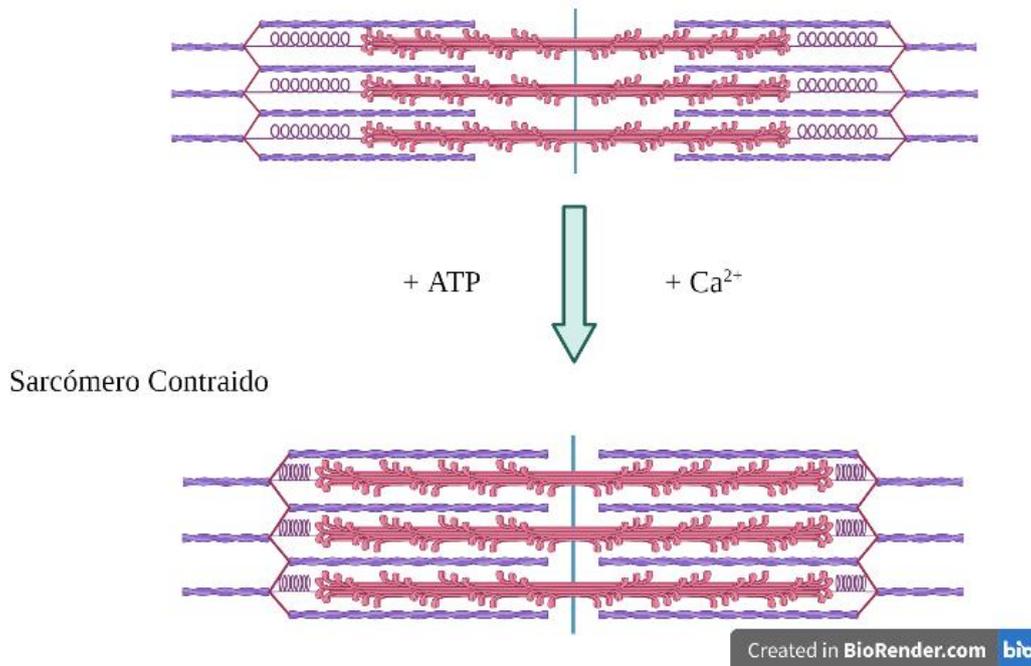


Figura 21. Proceso de contracción del músculo. Por intervención de energía y calcio el sarcómero se contrae.

Por otro lugar tenemos la regulación del citoesqueleto de actina ( $P=6.868 \times 10^{-5}$ ), la cual es fundamental ya que la vida media de la actina en el cardiomiocito varía entre 3 a 10 días, por lo que resulta esencial la renovación y ensamblaje de los filamentos de actina (Iliadis et al., 2011). Para llevar a cabo este proceso se necesita de varios factores que puedan promoverlo. Es visible que el citoesqueleto de actina es dinámico y que los cambios sutiles en estos procesos, alterarán la función normal de un cardiomiocito (Woodcock y Matkovich, 2005).

#### 4.3.2. Adhesión

El análisis de ontología génica evidenció una alta significancia en los procesos de adhesión (Figura 22). Seguramente se debe a que la adhesión celular es esencial en la comunicación y regulación celular, y es de fundamental importancia en el desarrollo y mantenimiento de los tejidos (Khalili y Ahmad, 2015). Por otra parte, interacciones mecánicas entre una célula y su matriz extracelular, es decir la adhesión célula-matriz ( $P=5.790 \times 10^{-9}$ ), pueden influir y controlar el comportamiento y la función de la célula. Es probable que estos resultados también se deban a que la adhesión entre los miocitos

cardíacos es esencial para que el corazón funcione como un sincitio electromecánico, es decir es fundamental en la homeostasis iónica en el bombeo del corazón (Meagher et al., 2021).

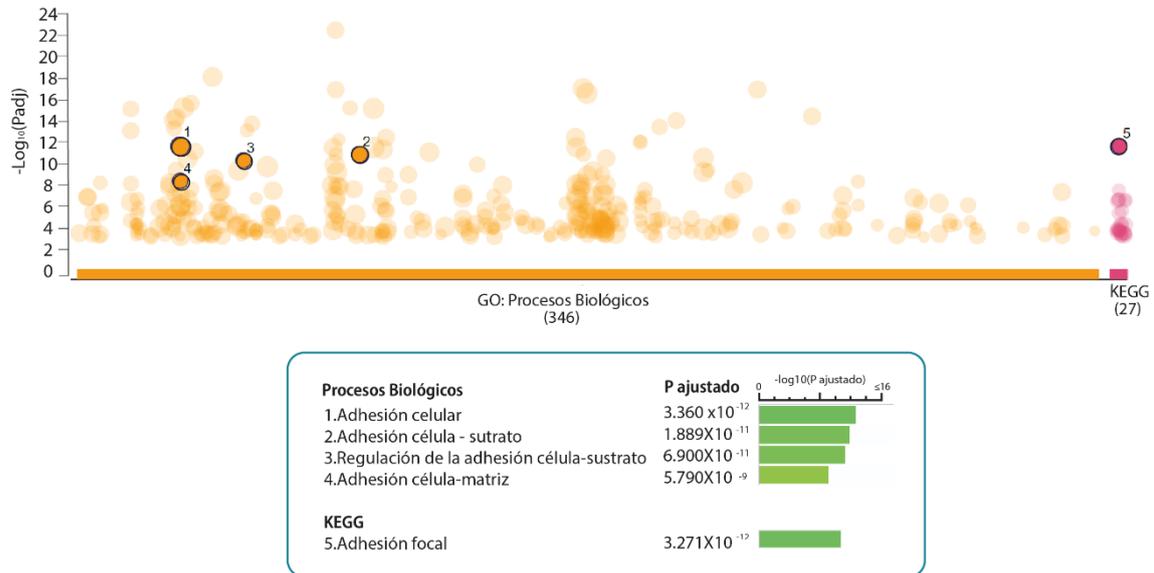


Figura 22. Mapa de enriquecimiento de genes sobre expresados en el corazón humano relacionados a la adhesión. En la gráfica se expresan los valores de P ajustado para los procesos biológicos que están relacionados con adhesión. Cada círculo representa un proceso biológico, los círculos enumerados representan aquellos señalados en el recuadro. El color naranja representa los procesos biológicos y el color rosa representa las vías de señalización de la base de datos KEGG.

Considerando que Meagher y colaboraciones demostraron que las moléculas de adhesión como integrinas, con niveles elevados de expresión en el corazón, proveen un ambiente estable durante el crecimiento, la diferenciación y la migración celular (Meagher et al., 2021), es probable que procesos biológicos de adhesión, de matriz y adhesión focal ( $P=3.271 \times 10^{-12}$ ) son fundamentales en el funcionamiento del corazón (Haverslag et al., 2008).

Hay que mencionar, además el estudio de Fountoulaki Dagres en el 2015 que a pesar de no haber realizado un análisis genómico, detectaron que las moléculas de adhesión focal transmiten la fuerza mecánica y las señales que regulan la matriz extracelular (Fountoulaki & Dagres, 2015). Cabe señalar también que este tipo de adhesión prevalece en los filamentos de actina, siendo estas proteínas estructurales principales del corazón, cumpliendo un rol importante en la contracción del corazón (Patel et al., 2020).

Por lo tanto es probable que la arquitectura general del corazón está determinada por mecanismos de adhesión que involucran no solo interacciones célula-célula sino también interacciones célula-matriz (Craik, 2010). La adhesión celular y la adhesión de la matriz aseguran la comunicación entre distintos subgrupos celulares cardiacos como los fibroblastos y células endoteliales (Chaudhry et al., 2019). Además, permite la comunicación celular y la estabilidad de la matriz extracelular, regulando así la homeostasis para el buen funcionamiento del corazón con fisiología normal (Meagher et al., 2021).

### 4.3.3. Vías de señalización

El resultado de este trabajo además permitió conocer las vías de señalización más significativas en el corazón humano. Se seleccionaron las cinco principales vías de señalización obtenidas en KEGG (Figura 23). A continuación, se detallará la función y la importancia de cada una de estas vías de señalización en el corazón.

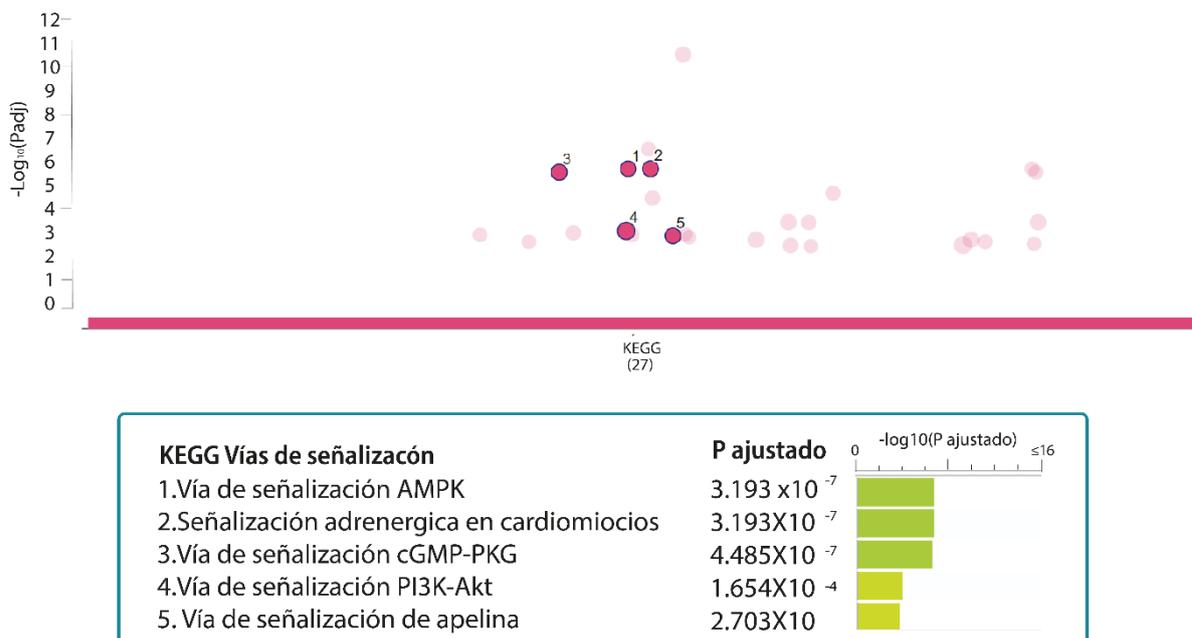


Figura 23. Mapa de enriquecimiento de vías de señalización de los genes sobre expresados en el corazón humano. En la gráfica se expresan los valores de P ajustado de las vías de señalización significativas. Cada círculo representa una vía de señalización, los círculos enumerados representan aquellos señalados en el recuadro.

#### **4.3.3.1. Vía de señalización AMPK**

En la Figura 23 se puede observar en primer lugar la vía de señalización AMPK ( $P=3.193 \times 10^{-7}$ ). La proteína quinasa activada por AMP (AMPK) es una serina treonina quinasa que está altamente conservada a lo largo de la evolución. Es posible que su significancia se deba a que el sistema AMPK actúa como sensor del estado energético celular (X. Li et al., 2019). Seguramente tiene un rol fundamental en el bombeo del corazón ya que se activa por aumentos en la proporción celular entre AMP y ATP causada por tensiones metabólicas que interfieren con la producción de ATP, por ejemplo: la privación de glucosa u oxígeno, o el consumo acelerado de ATP como lo es la contracción muscular (Kolwicz et al., 2013). Por otro lado, una vez activada la AMPK conduce a una inhibición afín de las vías biosintéticas que consumen energía, como la síntesis de proteínas, ácidos grasos y glucógeno, y la activación de las vías catabólicas productoras de ATP, como la oxidación y la glucólisis de los ácidos grasos (Herzig & Shaw, 2018).

Otro aspecto por tomar en cuenta es que el corazón con fisiología normal es un órgano muy eficaz; en el ser humano, impulsa más de 5L de sangre por minuto, 7000L por día y 2,6 millones de litros por año (Sutanto & Heijman, 2019). Para mantener este trabajo, el corazón necesita un gran suministro de energía, aproximadamente más de 6 kg de ATP por día. En corazones con fisiología normal, la energía principal proviene de la oxidación de ácidos grasos, que representa entre el 40 y el 60% de la producción de ATP, mientras que la glucosa un 20%, lactato 10% al igual que las cetonas y aminoácidos (Noordali et al., 2018).

La flexibilidad metabólica multifacética del corazón con fisiología normal permite optimizar la producción de energía, proporcionando la cantidad precisa de ATP necesaria para una función contráctil adecuada. El papel importante de la vía AMPK seguramente se debe a que actúa como sensor de energía, además se ha demostrado que tiene efectos cardioprotectores pleiotrópicos y desempeña un papel fundamental en la progresión de la insuficiencia cardiaca, por esta razón podría ser un objetivo terapéutico potencial (Bairwa et al., 2016). La alteración de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) podría ser el causal de varias enfermedades, ya que existe evidencia que una alteración del metabolismo energético del miocardio juega un papel importante en el desarrollo y progresión de la insuficiencia cardiaca (Sung et al., 2015).

#### 4.3.3.2. Vía de señalización adrenérgica en cardiomiocitos

Para conocer la importancia de esta vía de señalización, es necesario primero conocer que en el corazón son necesarios varios mecanismos neurohormonales para mantener el gasto cardíaco, para ello es importante la acción del sistema nervioso simpático (SNS). El Sistema nervioso simpático es una de las dos ramas del sistema nervioso que participa en la regulación de numerosos mecanismos homeostáticos, incluida la función cardíaca (Sysa-Shah et al., 2012).

Las dos moléculas que se utilizan en la señalización del SNS son la epinefrina (Epi), liberada por la médula suprarrenal, y norepinefrina (NEpi), también liberada por la médula suprarrenal, así como por las terminaciones nerviosas simpáticas (de Lucia et al., 2014). Estos mediadores circulan por todo el cuerpo y actúan sobre receptores adrenérgicos como los que se expresan en el corazón (Figura 24), provocando una respuesta inotrópica positiva (Dai et al., 2006); las respuestas inotrópicas son aquellas que ejercen un efecto sobre la contractilidad cardíaca. Por esta razón es probable que los resultados de esta investigación muestran que la vía adrenérgica es esencial en el corazón.

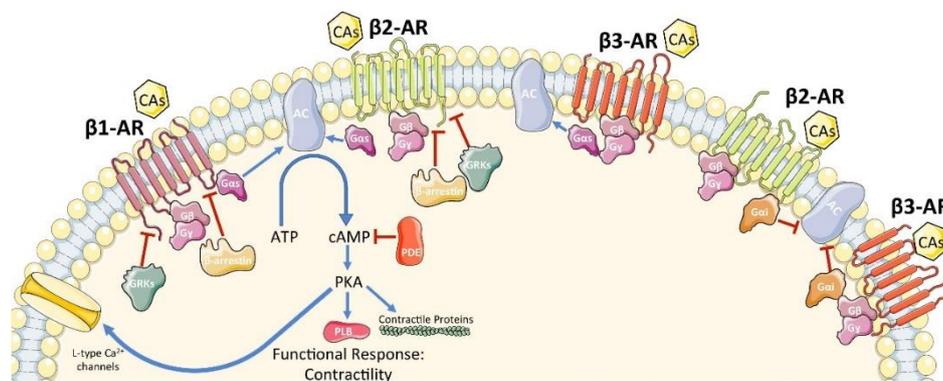


Figura 24. Receptores adrenérgicos beta y respuesta funcional contractilidad. Obtenido de (Madamanchi, 2007)

Hay que mencionar, además la inervación densa del corazón por parte del sistema nervioso simpático (SNS) permite que el gasto cardíaco responda adecuadamente a las necesidades del cuerpo en diversas condiciones, pero ocasionalmente el inicio abrupto de la actividad del SNS puede desencadenar arritmias cardíacas. (J. Li et al., 2019; Rengo, 2014).

Considerando que los receptores adrenérgicos pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G (GPCR) cuya señalización juega un papel crítico en la regulación de la función y los procesos del sistema cardiovascular, es necesaria su sobreexpresión en el corazón humano. Por otra parte, se conoce que los cardiomiocitos expresan al menos seis subtipos de receptores adrenérgicos (RA)  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  y  $\beta_3$  y alfa (Figura 24). En el corazón los receptores adrenérgicos  $\beta_1$  y  $\beta_2$  son los más abundantes, en una proporción aproximada de 70:30 seguramente porque ambos subtipos aumentan la frecuencia cardíaca y la contractilidad (Madamanchi, 2007).

#### **4.3.3.3. Vía de señalización cGMP-PKG**

En la vía de señalización cGMP-PKG, PKG es activado por el segundo mensajero cGMP y luego transmite señales extracelulares. El cGMP tiene tres objetivos principales: proteína cinasa dependiente de cGMP o proteína cinasa G (PKG), fosfodiesterasa regulada por cGMP (PDE) y canal iónico controlado por guanosina cíclico (CNG) de nucleótidos cíclicos catiónicos. PKG, una quinasa Ser / Thr eucariota universal, es el objetivo más importante aguas debajo de cGMP (Takimoto, 2012).

Seguramente la importancia de la vía de señalización de cGMP-PKG se deba a que media muchos procesos tales como la regulación de la relajación y contracción de las células del músculo liso vascular, anti-hipertrofia cardíaca, anti-aterosclerosis y anti-lesión / reestenosis vascular (Tohse et al., 1995). La modificación de esta vía promueve la reducción de la tensión pasiva basada en la titina y, por lo tanto, puede representar un objetivo terapéutico prometedor para reducir la rigidez del miocardio. Además, en el corazón, el cGMP regula el tono vascular, la función plaquetaria, la contracción de los cardiomiocitos, la función mitocondrial y la señalización de la respuesta al estrés, por lo que los resultados de esta investigación concuerdan con la bibliografía (D. I. Lee & Kass, 2012; Takimoto, 2012).

#### **4.3.3.4. Vía de señalización PI3K-Akt**

La vía de señalización fosfatidilinositol 3'-quinasa, PI3K-Akt, es activada por muchos tipos de estímulos extracelulares y regula funciones celulares fundamentales como la transcripción, traducción, el metabolismo, proliferación, crecimiento, la supervivencia y la angiogénesis (Figura 17). La unión de factores de crecimiento a su

receptor tirosina quinasa (RTK) o receptores acoplados a proteína G (GPCR) estimula isoformas de PI3K. Además, PI3K cataliza la producción de fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP3) en la membrana celular. PIP3 a su vez sirve como un segundo mensajero que ayuda a activar Akt. Una vez activo, Akt puede controlar procesos celulares clave fosforilando sustratos involucrados en la apoptosis, síntesis de proteínas, metabolismo y ciclo celular (Figura 25) (Kanehisa Laboratories, 2018)

Se ha demostrado en el corazón que la vía PI3K (fosfoinositido 3-quinasa) ligada a la producción del segundo mensajero lipídico PIP3 (Figura 17), está potencialmente implicada en la regulación metabólica, la activación de hipertrofia y vías de supervivencia. Además, es probable que la importancia de esta vía de señalización se deba a que, según (Song et al., 2018) probó que en casos de isquemia, tiene efectos cardioprotectores; asimismo, es probable que posea ventajas potenciales debido a que normaliza las alteraciones de los canales iónicos a través de PIP3, eliminando características proarrítmicas (Ghigo et al., 2017). De igual manera, la señalización de Akt1 es un regulador clave del crecimiento fisiológico del corazón.

Es importante mencionar también que, en el corazón, la activación de Akt está regulada por la insulina y el estado nutricional, el entrenamiento físico, sobrecarga de presión y enfermedad avanzada. Dado que, en estado normal la insulina interviene en la vía PI3K / Akt y luego regula el transporte de glucosa, la síntesis de glucógeno y la síntesis de proteínas, seguramente juega un rol importante en el metabolismo energético del corazón. Además, la vía de señalización PI3K / Akt promueve la biosíntesis de lípidos e inhibe la lipólisis, las cuales regulan el metabolismo (Oudit & Penninger, 2009).

Por último, se ha descubierto que los inhibidores de PI3K utilizados en el tratamiento del cáncer causan proarritmia, por lo cual se convierte en una vía potencial para la investigación y evaluación de la eficacia potencial de medicamentos antiarrítmicos y contra el cáncer que están actualmente en uso o en desarrollo (Durrant & Hers, 2020).

#### **4.3.3.5. Vía de señalización de apelina**

El receptor de apelina-APJ es un receptor acoplado a proteína G de clase A, similar a la rodopsina, con una amplia distribución en todo el cuerpo humano (W. Wang et al., 2013). Está implicado en diferentes procesos fisiológicos clave como la angiogénesis, las

funciones cardiovasculares, la proliferación celular y la regulación del metabolismo energético (Figura 26). Por otro lado, el complejo ligando-receptor apelina-APJ también está involucrada en varias patologías que incluyen diabetes, obesidad, enfermedades cardiovasculares y cáncer (Kanehisa Laboratories, 2018).

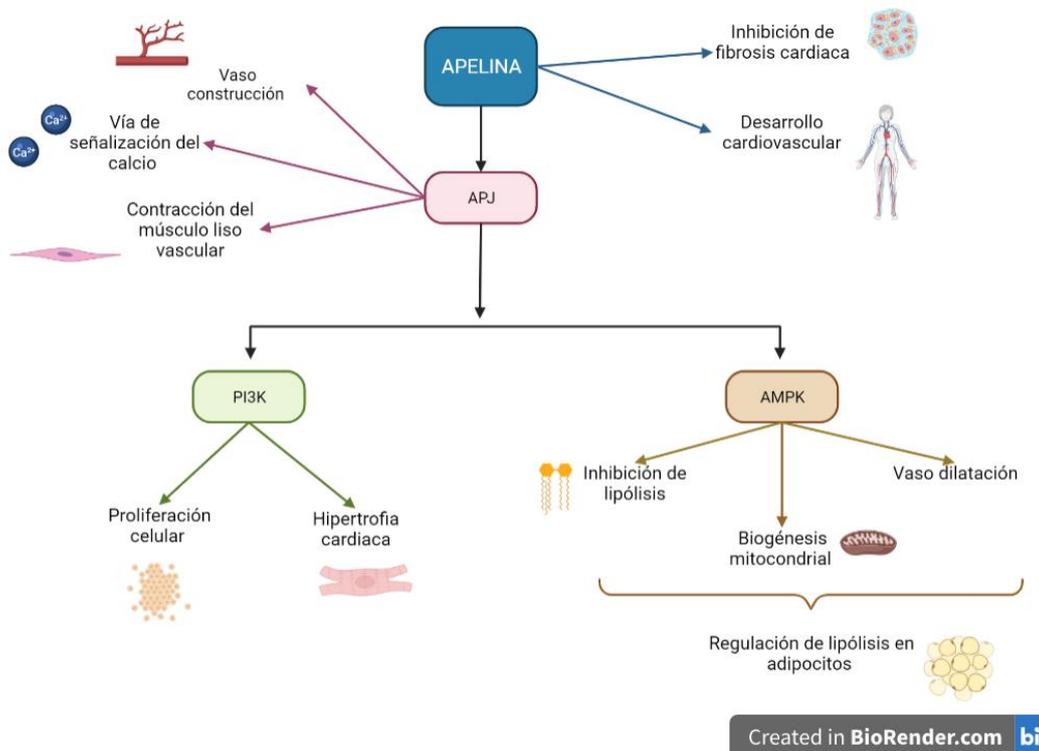


Figura 25. Vía de señalización Apelina. Funciones principales de la vía, crecimiento celular, apoptosis, metabolismo de la glucosa, supervivencia celular, progresión del ciclo celular y síntesis de proteínas

Es posible que la importancia de esta vía en el corazón radique en que la señalización de Apelin-APJ tiene efectos cardioprotectores, se ha demostrado que la administración de apelina-13 a cardiomiocitos cultivados privados de glucosa tuvo un efecto inhibitorio significativo sobre la apoptosis (Dai et al., 2006; Wysocka et al., 2018). De igual forma, los niveles de apelina miocárdica se reducen en pacientes con insuficiencia cardíaca isquémica, y estos niveles más bajos se asocian con mayores tasas de mortalidad y remodelado cardíaco menos efectivo después de la lesión (W. Wang et al., 2013).

Por otro lado, cabe señalar que algunos de los aspectos más indiscutibles de la fisiología de la apelina-APJ, desde la perspectiva del desarrollo de fármacos, están relacionados con sus efectos en el sistema cardiovascular, ya que la apelina se considera uno de los agentes inotrópicos conocidos más potentes (Szokodi et al., 2002), además, se

ha demostrado que las dosis altas en ratones aumentan la contracción del miocardio y reducen la carga cardíaca sin inducir hipertrofia patológica (Dai et al., 2006). Además, la apelina también es secretada por el tejido adiposo (Boucher et al., 2005), lo que lleva a su descripción como adipocina. Por esta razón, es probable que la vía de señalización de apelina, sea uno de los componentes fundamentales en el funcionamiento del corazón.

Parece que esta vía de señalización es indispensable ya que en condiciones normales los miocitos cardiacos expresan apelina y APJ y se ha demostrado que tienen un efecto inotrópico positivo *in vitro* (Szokodi et al., 2002), además que participa en la disminución de la presión arterial (Tatemoto et al., 2001) induciendo vasodilatación (Japp et al., 2008) y mejorando el gasto cardíaco, por ende, corrige la resistencia vascular periférica en pacientes con insuficiencia cardíaca (Japp et al., 2010). Cabe señalar también que este péptido también puede abolir la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS), reducir el estrés oxidativo y prevenir la hipertrofia cardíaca (Foussal et al., 2010). Por último, se sabe que la pérdida de apelina en ratones con inactivación del gen, aumentó la mortalidad por infarto de miocardio, el tamaño del infarto y la inflamación, con una reducción de la vía de supervivencia a través de la fosfatidil inositol 3-quinasa / proteína quinasa B (PI3K / Akt), por esta razón y por lo anteriormente expuesto es posible afirmar que el correcto funcionamiento del corazón depende en gran manera de esta vía de señalización (W. Wang et al., 2013).

En general, la evaluación de los genes sobre expresados en el corazón demostró que la regulación del metabolismo energético de lípidos es fundamental en el corazón con fisiología normal, lo que seguramente obedece a la necesidad de grandes cantidades de energía que requiere corazón para mantener la función contráctil. Además, es claro que la autofagia y la regulación de los mecanismos neurohumorales en el corazón son indispensables para mantener el ritmo cardíaco. Por otra parte, se identificó que los genes que codifican a las proteínas con mayor número de interacciones, se sobre expresan en células como cardiomiocitos ventriculares, macrófagos, células vasculares de músculo liso y fibroblastos III, lo que indica que el correcto funcionamiento cardiaco no solo depende de los cardiomiocitos, sino que también están involucrados otros subtipos celulares que cumplen funciones específicas que ayudan a mantener la fisiología normal del corazón.

## CAPÍTULO V

### 5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

#### 5.1. Conclusiones

- Se obtuvieron 804 genes sobre expresados en el corazón. La sobre expresión de estos genes no se han descrito previamente en el corazón y esta información puede ayudar a identificar funciones nuevas en los diferentes subtipos celulares.
- Las proteínas que presentan mayor número de interacciones son PI3KR1 y ATG7, que están relacionadas el metabolismo energético y la autofagia, respectivamente.
- Por otro lado, las proteínas FN1, EGFR, ACTN2 que también presentaron un alto grado centralidad, están involucrados con la estructura de la matriz extracelular, y muscular.
- Los 804 genes sobre expresados mostraron que los procesos biológicos más relevantes en el corazón están relacionados con el uso de la actina para modelamiento del citoesqueleto y contracción de fibras musculares y adhesión celular.
- Las vías de señalización más significativas están relacionadas a la producción y regulación de la energía, mecanismos neurohormonales y cardio protección.

#### 5.2. Recomendaciones

- Es recomendable analizar la sobre expresión de los genes por cada subtipo celular para poder obtener un perfil funcional de cada uno.
- Esta investigación puede utilizarse como una base de datos moleculares para contrastar con investigaciones de corazones con alguna cardiomiopatía, lo que permitiría identificar los cambios de genes y proteínas específicas involucradas en diferentes enfermedades que afectan al corazón.
- Se recomienda una investigación sobre la interacción de los distintos subtipos celulares, para poder conocer mejor sobre su mecanismo de comunicación y cuál es su función en conjunto para poder realizar la contracción cardiaca.
- Se recomienda desarrollar o mejorar un software para realizar un análisis de ontología génica que tome en cuenta los subtipos celulares.

## REFERENCIAS

- Adamo, L., Rocha-Resende, C., Lin, C. Y., Evans, S., Williams, J., Dun, H., Li, W., Mpoy, C., Andhey, P. S., Rogers, B. E., Lavine, K., Kreisel, D., Artyomov, M., Randolph, G. J., & Mann, D. L. (2020). Myocardial B cells are a subset of circulating lymphocytes with delayed transit through the heart. *JCI Insight*, 5(3), 1–15. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.134700>
- Ahn, J., Wu, H., & Lee, K. (2020). Integrative Analysis Revealing Human Heart-Specific Genes and Consolidating Heart-Related Phenotypes. *Frontiers in Genetics*, 11(July), 1–18. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00777>
- Ametaj, B. N. (2017). Periparturient diseases of dairy cows: A systems biology approach. *Periparturient Diseases of Dairy Cows: A Systems Biology Approach*, 1–276. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-43033-1>
- Andrews, T. S., & Hemberg, M. (2018). Identifying cell populations with scRNASeq. *Molecular Aspects of Medicine*, 59, 114–122. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2017.07.002>
- Angerer, P., Simon, L., Tritschler, S., Wolf, F. A., Fischer, D., & Theis, F. J. (2017). Single cells make big data: New challenges and opportunities in transcriptomics. *Current Opinion in Systems Biology*, 4, 85–91. <https://doi.org/10.1016/j.coisb.2017.07.004>
- Ardlie, K. G., Deluca, D. S., Segrè, A. V, Sullivan, T. J., Young, T. R., Gelfand, E. T., Trowbridge, C. A., Maller, J. B., Tukiainen, T., Lek, M., Ward, L. D., Kheradpour, P., Iriarte, B., Meng, Y., Palmer, C. D., Esko, T., Winckler, W., Hirschhorn, J. N., Kellis, M., ... Dermitzakis, E. T. (Eds.). (2015). The Genotype-Tissue Expression (GTEx) pilot analysis: Multitissue gene regulation in humans. *Science*, 348(6235), 648–660. <https://doi.org/10.1126/science.1262110>
- Ashburner, M., Ball, C. A., Blake, J. A., Botstein, D., Butler, H., Cherry, J. M., Davis, A. P., Dolinski, K., Dwight, S. S., Eppig, J. T., Harris, M. A., Hill, D. P., Issel-Tarver, L., Kasarskis, A., Lewis, S., Matese, J. C., Richardson, J. E., Ringwald, M., & Rubin, Gerald M. Sherlock, G. (2000). The Gene Ontology Consortium, Michael Ashburner<sup>1</sup>, Catherine A. Ball<sup>3</sup>, Judith A. Blake<sup>4</sup>, David Botstein<sup>3</sup>, Heather Butler<sup>1</sup>, J. Michael Cherry<sup>3</sup>, Allan P. Davis<sup>4</sup>, Kara Dolinski<sup>3</sup>, Selina S. Dwight<sup>3</sup>, Janan T. Eppig<sup>4</sup>, Midori A. Harris<sup>3</sup>, David P. Hill<sup>4</sup>, Laurie Is. *Nature Genetics*,

- 25(1), 25–29. <https://doi.org/10.1038/75556>.Gene
- Bairwa, S. C., Parajuli, N., & Dyck, J. R. B. (2016). The role of AMPK in cardiomyocyte health and survival. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1862(12), 2199–2210. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.07.001>
- Bao, Z.-Z., Bruneau, B. G., Seidman, J. G., Seidman, C. E., & Cepko, C. L. (1999). Regulation of Chamber-Specific Gene Expression in the Developing Heart by *Irx4*. *Science*, 283(5405), 1161–1164. <https://doi.org/10.1126/science.283.5405.1161>
- Barabási, A.-L., Gulbahce, N., & Loscalzo, J. (2011). Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nature Reviews. Genetics*, 12(1), 56–68. <https://doi.org/10.1038/nrg2918>
- Barh, D., Blum, K., & Madigan, M. A. (2017). *Omics: Biomedical Perspectives and Applications*. Taylor & Francis Group. [https://books.google.com.ec/books?id=p%5C\\_NpswEACAAJ](https://books.google.com.ec/books?id=p%5C_NpswEACAAJ)
- Barth, J., & Martin, C. R. (2005). Factor structure of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in German coronary heart disease patients. *Health and Quality of Life Outcomes*, 3, 1–9. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-3-15>
- Boja, E. S., Kinsinger, C. R., Rodriguez, H., & Srinivas, P. (2014). Integration of omics sciences to advance biology and medicine. *Clinical Proteomics*, 11(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/1559-0275-11-45>
- Boucher, J., Masri, B., Daviaud, D., Gesta, S., Guigné, C., Mazzucotelli, A., Castan-Laurell, I., Tack, I., Knibiehler, B., Carpéné, C., Audigier, Y., Saulnier-Blache, J.-S., & Valet, P. (2005). Apelin, a Newly Identified Adipokine Up-Regulated by Insulin and Obesity. *Endocrinology*, 146(4), 1764–1771. <https://doi.org/10.1210/en.2004-1427>
- Brozovich, F. V., Nicholson, C. J., Degen, C. V., Gao, Y. Z., Aggarwal, M., & Morgan, K. G. (2016). Mechanisms of vascular smooth muscle contraction and the basis for pharmacologic treatment of smooth muscle disorders. *Pharmacological Reviews*, 68(2), 476–532. <https://doi.org/10.1124/pr.115.010652>
- Carbon, S., Douglass, E., Dunn, N., Good, B., Harris, N. L., Lewis, S. E., Mungall, C. J., Basu, S., Chisholm, R. L., Dodson, R. J., Hartline, E., Fey, P., Thomas, P. D., Albou, L. P., Ebert, D., Kesling, M. J., Mi, H., Muruganujan, A., Huang, X., ... Westerfield, M. (2019). The Gene Ontology Resource: 20 years and still GOing strong. *Nucleic*

- Acids Research*, 47(D1), D330–D338. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1055>
- Chaudhary, P., & Gajra, A. (2010). *Cardiovascular effects of EGFR Monoclonal Antibodies*. 156–163.
- Chaudhry, F., Isherwood, J., Bawa, T., Patel, D., Gurdziel, K., Lanfear, D. E., Ruden, D. M., & Levy, P. D. (2019). Single-Cell RNA Sequencing of the Cardiovascular System: New Looks for Old Diseases. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 6(December), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00173>
- Chen, M., Li, X., Wang, S., Yu, L., Tang, J., & Zhou, S. (2020). The Role of Cardiac Macrophage and Cytokines on Ventricular Arrhythmias. *Frontiers in Physiology*, 11(September), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.01113>
- Claro, V., & Ferro, A. (2020). Netrin-1: Focus on its role in cardiovascular physiology and atherosclerosis. *JRSM Cardiovascular Disease*, 9, 204800402095957. <https://doi.org/10.1177/2048004020959574>
- Craik, C. (2010). Cell Communications in the Heart. *Bone*, 23(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
- Cui, Y., Zheng, Y., Liu, X., Yan, L., Fan, X., Yong, J., Hu, Y., Dong, J., Li, Q., Wu, X., Gao, S., Li, J., Wen, L., Qiao, J., & Tang, F. (2019). Single-Cell Transcriptome Analysis Maps the Developmental Track of the Human Heart. *Cell Reports*, 26(7), 1934–1950.e5. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.01.079>
- Dai, T., Ramirez-Correa, G., & Gao, W. D. (2006). Apelin increases contractility in failing cardiac muscle. *European Journal of Pharmacology*, 553(1–3), 222–228. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.09.034>
- de Lucia, C., Femminella, G. D., Gambino, G., Pagano, G., Allocca, E., Rengo, C., Silvestri, C., Leosco, D., Ferrara, N., & Rengo, G. (2014). Adrenal adrenoceptors in heart failure. *Frontiers in Physiology*, 5, 246. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00246>
- Doll, S., Dreßen, M., Geyer, P. E., Itzhak, D. N., Braun, C., Doppler, S. A., Meier, F., Deutsch, M. A., Lahm, H., Lange, R., Krane, M., & Mann, M. (2017). Region and cell-type resolved quantitative proteomic map of the human heart. *Nature Communications*, 8(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01747-2>
- Doncheva, N. T., Morris, J. H., Gorodkin, J., & Jensen, L. J. (2019). Cytoscape StringApp: Network Analysis and Visualization of Proteomics Data. *Journal of Proteome Research*, 18(2), 623–632.

- <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.8b00702>
- Durrant, T. N., & Hers, I. (2020). PI3K inhibitors in thrombosis and cardiovascular disease. *Clinical and Translational Medicine*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s40169-020-0261-6>
- Ehler, E. (2018). Actin-associated proteins and cardiomyopathy—the ‘unknown’ beyond troponin and tropomyosin. *Biophysical Reviews*, 10(4), 1121–1128. <https://doi.org/10.1007/s12551-018-0428-1>
- Embl-Ebi. (2021). *QuickGO*. <https://www.ebi.ac.uk/QuickGO/>
- EuroStemCell. (2016). *The Heart: our first organ*. EuroStemCell. <https://www.eurostemcell.org/heart-our-first-organ>
- Faculty of Biological Sciences, U. of L. (2004). *Circulatory System*. Histology Guide. <https://www.histology.leeds.ac.uk/circulatory/heart.php>
- Fountoulaki, K., & Dargès, N. (2015). Cellular Communications in the Heart. *Cardiac Failure Review*, 1(2), 64. <https://doi.org/10.15420/cfr.2015.1.2.64>
- Foussal, C., Lairez, O., Calise, D., Pathak, A., Guilbeau-Frugier, C., Valet, P., Parini, A., & Kunduzova, O. (2010). Activation of catalase by apelin prevents oxidative stress-linked cardiac hypertrophy. *FEBS Letters*, 584(11), 2363–2370. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.febslet.2010.04.025>
- Fuchs, O. (2019). Single-cell transcriptomics: Technology and applications. In *Single-Cell Omics: Volume 1: Technological Advances and Applications*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814919-5.00012-9>
- Gaudet, P. (2019). The Gene Ontology. *Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology: ABC of Bioinformatics*, 1–3, 1–7. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8.20500-1>
- Ghigo, A., Laffargue, M., Li, M., & Hirsch, E. (2017). PI3K and Calcium Signaling in Cardiovascular Disease. *Circulation Research*, 121(3), 282–292. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310183>
- Glen, S. (2017). Graph Theory: Definitions for Common Terms. *StatisticsHowTo.Com: Elementary Statistics for the Rest of Us!*
- Ha, E. E., & Bauer, R. C. (2018). Emerging Roles for Adipose Tissue in Cardiovascular Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 38(8), e137–e144. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.311421>
- Hansen, D. L., Shneiderman, B., Smith, M. A., & Himelboim, I. (2020a). *Chapter 11 -*

- Twitter: Information flows, influencers, and organic communities* (D. L. Hansen, B. Shneiderman, M. A. Smith, & I. B. T.-A. S. M. N. with N. (Second E. Himelboim (Eds.); pp. 161–178). Morgan Kaufmann. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817756-3.00011-X>
- Hansen, D. L., Shneiderman, B., Smith, M. A., & Himelboim, I. (2020b). Social network analysis: Measuring, mapping, and modeling collections of connections. *Analyzing Social Media Networks with NodeXL*, 31–51. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-817756-3.00003-0>
- Harris, C. (2020). *Single Cell Transcriptome Analysis in Prostate Cancer*. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.34756.86403>
- Hasin, Y., Seldin, M., & Lusis, A. (2017). Multi-omics approaches to disease. *Genome Biology*, 18(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/s13059-017-1215-1>
- Haverslag, R., Pasterkamp, G., & Hoefer, I. (2008). Targeting Adhesion Molecules in Cardiovascular Disorders. *Cardiovascular & Hematological Disorders-Drug Targets*, 8(4), 252–260. <https://doi.org/10.2174/187152908786786188>
- Hayes, A. (2020). *What a Z-Score Tell Us*. Investopedia.
- He, L., Chen, L., & Li, L. (2016). The mechanosensitive APJ internalization via clathrin-mediated endocytosis: A new molecular mechanism of cardiac hypertrophy. *Medical Hypotheses*, 90, 6–10. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2016.02.017>
- He, W., Zhang, A., Qi, L., Na, C., Jiang, R., Fan, Z., & Chen, J. (2018). FOXO1, a Potential Therapeutic Target, Regulates Autophagic Flux, Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, and Apoptosis in Human Cholangiocarcinoma QBC939 Cells. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 45(4), 1506–1514. <https://doi.org/10.1159/000487576>
- Herzig, S., & Shaw, R. J. (2018). AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 19(2), 121–135. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.95>
- Hill, D. P., Smith, B., McAndrews-Hill, M. S., & Blake, J. A. (2008). Gene Ontology annotations: What they mean and where they come from. *BMC Bioinformatics*, 9(SUPPL. 5), 1–9. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-9-S5-S2>
- Hwang, B., Lee, J. H., & Bang, D. (2018). Single-cell RNA sequencing technologies and bioinformatics pipelines. *Experimental and Molecular Medicine*, 50(8). <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0071-8>

- Iliadis, F., Kadoglou, N., & Didangelos, T. (2011). Insulin and the heart. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 93(SUPPL. 1), S86–S91. [https://doi.org/10.1016/S0168-8227\(11\)70019-5](https://doi.org/10.1016/S0168-8227(11)70019-5)
- Ilkovski, B., Clement, S., Sewry, C., North, K. N., & Cooper, S. T. (2005). Defining alpha-skeletal and alpha-cardiac actin expression in human heart and skeletal muscle explains the absence of cardiac involvement in ACTA1 nemaline myopathy. *Neuromuscular Disorders : NMD*, 15(12), 829–835. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2005.08.004>
- Institute National Heart. (2017). *How the Heart Works*. Health Topics. <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/how-heart-works>
- Iwabu, A., Smith, K., Allen, F. D., Lauffenburger, D. A., & Wells, A. (2004). Epidermal Growth Factor Induces Fibroblast Contractility and Motility via a Protein Kinase C  $\delta$ -dependent Pathway. *Journal of Biological Chemistry*, 279(15), 14551–14560. <https://doi.org/10.1074/jbc.M311981200>
- Japp, A. G., Cruden, N. L., Amer, D. A. B., Li, V. K. Y., Goudie, E. B., Johnston, N. R., Sharma, S., Neilson, I., Webb, D. J., Megson, I. L., Flapan, A. D., & Newby, D. E. (2008). Vascular Effects of Apelin In Vivo in Man. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(11), 908–913. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.06.013>
- Japp, A. G., Cruden, N. L., Barnes, G., van Gemeren, N., Mathews, J., Adamson, J., Johnston, N. R., Denvir, M. A., Megson, I. L., Flapan, A. D., & Newby, D. E. (2010). Acute Cardiovascular Effects of Apelin in Humans. *Circulation*, 121(16), 1818–1827. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911339>
- Jassal, B., Matthews, L., Viteri, G., Gong, C., Lorente, P., Fabregat, A., Sidiropoulos, K., Cook, J., Gillespie, M., Haw, R., Loney, F., May, B., Milacic, M., Rothfels, K., Sevilla, C., Shamovsky, V., Shorsler, S., Varusai, T., Weiser, J., ... D'Eustachio, P. (2020). The reactome pathway knowledgebase. *Nucleic Acids Research*, 48(D1), D498–D503. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz1031>
- Kajstura, J., Hosoda, T., Rota, M., Maestroni, S., Urbanek, K., Leri, A., & Anversa, P. (2008). The human heart: A self-renewing organ. *Clinical and Translational Science*, 1(1), 80–86. <https://doi.org/10.1111/j.1752-8062.2008.00030.x>
- Kanehisa Laboratories. (2018). *KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes*.
- Karczewski, K. J., & Snyder, M. P. (2018). Integrative omics for health and disease. In *Nature Reviews Genetics* (Vol. 19, Issue 5, pp. 299–310). Nature Publishing Group.

<https://doi.org/10.1038/nrg.2018.4>

- Karvela, M., Baquero, P., Kuntz, E. M., Mukhopadhyay, A., Mitchell, R., Allan, E. K., Chan, E., Kranc, K. R., Calabretta, B., Salomoni, P., Gottlieb, E., Holyoake, T. L., & Helgason, G. V. (2016). ATG7 regulates energy metabolism, differentiation and survival of Philadelphia-chromosome-positive cells. *Autophagy*, *12*(6), 936–948. <https://doi.org/10.1080/15548627.2016.1162359>
- Khalili, A. A., & Ahmad, M. R. (2015). A Review of cell adhesion studies for biomedical and biological applications. *International Journal of Molecular Sciences*, *16*(8), 18149–18184. <https://doi.org/10.3390/ijms160818149>
- Kolodziejczyk, A. A., & Lönnberg, T. (2017). Global and targeted approaches to single-cell transcriptome characterization. *Briefings in Functional Genomics*, *17*(4), 209–219. <https://doi.org/10.1093/bfpg/elx025>
- Kolwicz, S. C., Purohit, S., & Tian, R. (2013). Cardiac metabolism and its interactions with contraction, growth, and survival of cardiomyocytes. *Circulation Research*, *113*(5), 603–616. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.302095>
- Kumar, R. M., Cahan, P., Shalek, A. K., Satija, R., Jay DaleyKeyser, A., Li, H., Zhang, J., Pardee, K., Gennert, D., Trombetta, J. J., Ferrante, T. C., Regev, A., Daley, G. Q., & Collins, J. J. (2014). Deconstructing transcriptional heterogeneity in pluripotent stem cells. *Nature*, *516*(7529), 56–61. <https://doi.org/10.1038/nature13920>
- Lawrence, B. (2020). *National Human Genome Research Institute*. Glossary of Genetics Terms. <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Linfocito>
- Lee, D. I., & Kass, D. A. (2012). Phosphodiesterases and cyclic GMP regulation in heart muscle. *Physiology*, *27*(4), 248–258. <https://doi.org/10.1152/physiol.00011.2012>
- Lee, L. L., & Chintalgattu, V. (2019). Pericytes in the Heart. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, *1122*, 187–210. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-11093-2\\_11](https://doi.org/10.1007/978-3-030-11093-2_11)
- Li, J., Halfter, K., Zhang, M., Saad, C., Xu, K., Bauer, B., Huang, Y., Shi, L., & Mansmann, U. R. (2019). Computational analysis of receptor tyrosine kinase inhibitors and cancer metabolism: Implications for treatment and discovery of potential therapeutic signatures. *BMC Cancer*, *19*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5804-0>
- Li, X., Liu, J., Lu, Q., Ren, D., Sun, X., Rousselle, T., Tan, Y., & Li, J. (2019). AMPK: A therapeutic target of heart failure—not only metabolism regulation. In *Bioscience*

- Reports* (Vol. 39, Issue 1). Portland Press Ltd.  
<https://doi.org/10.1042/BSR20181767>
- Lin, Y., Ding, S., Chen, Y., Xiang, M., & Xie, Y. (2021). Cardiac Adipose Tissue Contributes to Cardiac Repair: a Review. *Stem Cell Reviews and Reports*.  
<https://doi.org/10.1007/s12015-020-10097-4>
- Liu, X., Hu, C., Bao, M., Li, J., Liu, X., Tan, X., Zhou, Y., Chen, Y., Wu, S., Chen, S., Zhang, R., Jiang, F., Jia, W., Wang, X., Yang, X., & Cai, J. (2016). Genome Wide Association Study Identifies L3MBTL4 as a Novel Susceptibility Gene for Hypertension. *Scientific Reports*, 6(1), 30811. <https://doi.org/10.1038/srep30811>
- Lockhart, M., Wirrig, E., Phelps, A., & Wessels, A. (2011). Extracellular matrix and heart development. *Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology*, 91(6), 535–550. <https://doi.org/10.1002/bdra.20810>
- López-Cortés, A., Guevara-Ramírez, P., Kyriakidis, N. C., Barba-Ostria, C., Cáceres, Á. L., Guerrero, S., Munteanu, C. R., Tejera, E., Ortiz-Prado, E., Cevallos-Robalino, D., J., A. M. G., Simbaña-Rivera, K., Granizo-Martínez, A., Pérez-M, G., García-Cárdenas, J. M., Zambrano, A. K., Moreno, S., Pérez-Castillo, Y., Cabrera-Andrade, A., ... Paz-y-Miño, C. (2020). *In Silico Analyses of Immune System Protein Interactome Network, Single-Cell RNA Sequencing of Human Tissues, and Artificial Neural Networks Reveal Potential Therapeutic Targets for Drug Repurposing Against COVID-19*. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.12408074.v1>
- Lothar, A., Bergemann, S., Deng, L., Moser, M., Bode, C., & Hein, L. (2018). Cardiac endothelial cell transcriptome. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 38(3), 566–574. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.310549>
- Ma, Y., Mouton, A. J., & Lindsey, M. L. (2018). Cardiac macrophage biology in the steady-state heart, the aging heart, and following myocardial infarction. *Translational Research*, 191, 15–28. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2017.10.001>
- Madamanchi, A. (2007). Beta-adrenergic receptor signaling in cardiac function and heart failure. *McGill Journal of Medicine: MJM: An International Forum for the Advancement of Medical Sciences by Students*, 10(2), 99–104. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18523538>
- Margulies, M., Egholm, M., Altman, W. E., Attiya, S., Bader, J. S., Bembien, L. A., Berka, J., Braverman, M. S., Chen, Y.-J., Chen, Z., Dewell, S. B., Du, L., Fierro, J. M., Gomes, X. V., Godwin, B. C., He, W., Helgesen, S., Ho, C. H., Irzyk, G. P., ...

- Rothberg, J. M. (2005). Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors. *Nature*, *437*(7057), 376–380. <https://doi.org/10.1038/nature03959>
- McCain, M. L., Lee, H., Aratyn-Schaus, Y., Kléber, A. G., & Parker, K. K. (2012). Cooperative coupling of cell-matrix and cell-cell adhesions in cardiac muscle. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *109*(25), 9881–9886. <https://doi.org/10.1073/pnas.1203007109>
- Meagher, P. B., Lee, X. A., Lee, J., Visram, A., Friedberg, M. K., & Connelly, K. A. (2021). Cardiac Fibrosis: Key Role of Integrins in Cardiac Homeostasis and Remodeling. *Cells*, *10*(4), 1–18. <https://doi.org/10.3390/cells10040770>
- Meilhac, S. M., Lescroart, F., Blanpain, C. D., & Buckingham, M. E. (2014). Cardiac cell lineages that form the heart. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *4*(9). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a013888>
- Morello, G., Salomone, S., D’Agata, V., Conforti, F. L., & Cavallaro, S. (2020). From Multi-Omics Approaches to Precision Medicine in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Frontiers in Neuroscience*, *14*(October). <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.577755>
- National Academies of Sciences Engineering and Medicine. (2019). The Promise of Single-Cell and Single-Molecule Analysis Tools to Advance Environmental Health Research. *The Promise of Single-Cell and Single-Molecule Analysis Tools to Advance Environmental Health Research*. <https://doi.org/10.17226/25492>
- National Library of Medicine. (2020). *What is precision medicine?* <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/precisionmedicine/definition/>
- Noordali, H., Loudon, B. L., Frenneaux, M. P., & Madhani, M. (2018). Cardiac metabolism — A promising therapeutic target for heart failure. *Pharmacology & Therapeutics*, *182*, 95–114. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.08.001>
- of Medicine, N. L. (2020). *F8 gene: MedlinePlus Genetics*. <https://medlineplus.gov/genetics/gene/f8/#references>
- Olsen, T. K., & Baryawno, N. (2018). Introduction to Single-Cell RNA Sequencing. *Current Protocols in Molecular Biology*, *122*(1), e57. <https://doi.org/10.1002/cpmb.57>
- Olson, E. N. (2006). Gene Regulatory Networks in the Evolution and Development of the Heart. *Science*, *313*(5795), 1922–1927. <https://doi.org/10.1126/science.1132292>
- Oudit, G. Y., & Penninger, J. M. (2009). Cardiac regulation by phosphoinositide 3-

- kinases and PTEN. *Cardiovascular Research*, 82(2), 250–260.  
<https://doi.org/10.1093/cvr/cvp014>
- Parada Piug, R. (2019). *Capas del corazón: histología y funciones*. Lifeder.Com.  
<https://www.lifeder.com/capas-del-corazon/>
- Park, J., Cho, Y. G., Park, H. W., & Cho, J. S. (2021). Case Report: Novel Likely Pathogenic ACTN2 Variant Causing Heterogeneous Phenotype in a Korean Family With Left Ventricular Non-compaction. *Frontiers in Pediatrics*, 9(March), 1–7.  
<https://doi.org/10.3389/fped.2021.609389>
- Patel, R. B., Colangelo, L. A., Reiner, A. P., Gross, M. D., Jacobs, D. R., Launer, L. J., Lima, J. A. C., Lloyd-Jones, D. M., & Shah, S. J. (2020). Cellular Adhesion Molecules in Young Adulthood and Cardiac Function in Later Life. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(17), 2156–2165.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.02.060>
- Picelli, S., Björklund, Å. K., Faridani, O. R., Sagasser, S., Winberg, G., & Sandberg, R. (2013). Smart-seq2 for sensitive full-length transcriptome profiling in single cells. *Nature Methods*, 10(11), 1096–1098. <https://doi.org/10.1038/nmeth.2639>
- Piper-Vallillo, A. J., Costa, D. B., Sabe, M. A., & Asnani, A. (2020). Heart Failure Associated With the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor Osimertinib. *JACC: CardioOncology*, 2(1), 119–122.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.01.003>
- Porras, P. (2016). *Network analysis of protein interaction data: an introduction*. European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI).  
[https://doi.org/10.6019/tol.networks\\_t.2016.00001.1](https://doi.org/10.6019/tol.networks_t.2016.00001.1)
- Rangaraju, A., Rani, D. S., Satyanarayana, M. L., Calambur, N., Swapna, N., & Nallari, P. (2012). Genetic variations of  $\alpha$ -cardiac actin and cardiac muscle LIM protein in hypertrophic cardiomyopathy in South India. *Experimental and Clinical Cardiology*, 17(1), 26–29.
- Raudvere, U., Kolberg, L., Kuzmin, I., Arak, T., Adler, P., Peterson, H., & Vilo, J. (2019). g:Profiler: a web server for functional enrichment analysis and conversions of gene lists (2019 update). *Nucleic Acids Research*, 47(W1), W191–W198.  
<https://doi.org/10.1093/nar/gkz369>
- Reimand, J., Isserlin, R., Voisin, V., Kucera, M., Tannus-Lopes, C., Rostamianfar, A., Wadi, L., Meyer, M., Wong, J., Xu, C., Merico, D., & Bader, G. D. (2019). Pathway

- enrichment analysis and visualization of omics data using g:Profiler, GSEA, Cytoscape and EnrichmentMap. *Nature Protocols*, *14*(2), 482–517. <https://doi.org/10.1038/s41596-018-0103-9>
- Rengo, G. (2014). The adrenergic system in cardiovascular pathophysiology: a translational science point of view. *Frontiers in Physiology*, *5*, 356. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00356>
- Sansonetti, M., Waleczek, F. J. G., Jung, M., Thum, T., & Perbellini, F. (2020). Resident cardiac macrophages: crucial modulators of cardiac (patho)physiology. *Basic Research in Cardiology*, *115*(6), 1–15. <https://doi.org/10.1007/s00395-020-00836-6>
- Schreier, B., Gekle, M., & Grossmann, C. (2014). Role of epidermal growth factor receptor in vascular structure and function. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, *23*(2), 113–121. <https://doi.org/10.1097/01.mnh.0000441152.62943.29>
- Schulz, R. A., & Yutzey, K. E. (2004). Calcineurin signaling and NFAT activation in cardiovascular and skeletal muscle development. *Developmental Biology*, *266*(1), 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2003.10.008>
- Shalek, A. K., Satija, R., Adiconis, X., Gertner, R. S., Gaublomme, J. T., Raychowdhury, R., Schwartz, S., Yosef, N., Malboeuf, C., Lu, D., Trombetta, J. J., Gennert, D., Gnirke, A., Goren, A., Hacohen, N., Levin, J. Z., Park, H., & Regev, A. (2013). Single-cell transcriptomics reveals bimodality in expression and splicing in immune cells. *Nature*, *498*(7453), 236–240. <https://doi.org/10.1038/nature12172>
- Song, H.-P., Chu, Z.-G., Zhang, D.-X., Dang, Y.-M., & Zhang, Q. (2018). PI3K-AKT Pathway Protects Cardiomyocytes Against Hypoxia-Induced Apoptosis by MitoKATP-Mediated Mitochondrial Translocation of pAKT. *Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology*, *49*(2), 717–727. <https://doi.org/10.1159/000493037>
- Stelzer, G., Rosen, N., Plaschkes, I., Zimmerman, S., Twik, M., Fishilevich, S., Iny Stein, T., Nudel, R., Lieder, I., Mazor, Y., Kaplan, S., Dahary, D., Warshawsky, D., Guan-Golan, Y., Kohn, A., Rappaport, N., Safran, M., & Lancet, D. (2016). The GeneCards suite: From gene data mining to disease genome sequence analyses. *Current Protocols in Bioinformatics*, *2016*(June), 1.30.1-1.30.33. <https://doi.org/10.1002/cpbi.5>

- Strack, R. (2019). Deep learning in imaging. *Nature Methods*, *16*(1), 17. <https://doi.org/10.1038/s41592-018-0267-9>
- Sung, M. M., Zordoky, B. N., Bujak, A. L., Lally, J. S. V, Fung, D., Young, M. E., Horman, S., Miller, E. J., Light, P. E., Kemp, B. E., Steinberg, G. R., & Dyck, J. R. B. (2015). AMPK deficiency in cardiac muscle results in dilated cardiomyopathy in the absence of changes in energy metabolism. *Cardiovascular Research*, *107*(2), 235–245. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvv166>
- Sutanto, H., & Heijman, J. (2019). The Role of Calcium in the Human Heart: With Great Power Comes Great Responsibility. *Frontiers for Young Minds*, *7*. <https://doi.org/10.3389/frym.2019.00065>
- Sysa-Shah, P., Xu, Y., Guo, X., Belmonte, F., Kang, B., Bedja, D., Pin, S., Tsuchiya, N., & Gabrielson, K. (2012). Cardiac-specific over-expression of epidermal growth factor receptor 2 (ErbB2) induces pro-survival pathways and hypertrophic cardiomyopathy in mice. *PLoS ONE*, *7*(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042805>
- Szokodi, I., Tavi, P., Földes, G., Voutilainen-Myllylä, S., Ilves, M., Tokola, H., Pikkariainen, S., Piuholta, J., Rysä, J., Tóth, M., & Ruskoaho, H. (2002). Apelin, the Novel Endogenous Ligand of the Orphan Receptor APJ, Regulates Cardiac Contractility. *Circulation Research*, *91*(5), 434–440. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000033522.37861.69>
- Takimoto, E. (2012). Cyclic GMP-dependent signaling in cardiac myocytes. *Circulation Journal*, *76*(8), 1819–1825. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-12-0664>
- Tallquist, M. D., & Molkenin, J. D. (2017). Redefining the identity of cardiac fibroblasts. *Nature Reviews Cardiology*, *14*(8), 484–491. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.57>
- Talman, V., & Kivelä, R. (2018). Cardiomyocyte—Endothelial Cell Interactions in Cardiac Remodeling and Regeneration. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, *5*(July), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00101>
- Tang, F., Barbacioru, C., Wang, Y., Nordman, E., Lee, C., Xu, N., Wang, X., Bodeau, J., Tuch, B. B., Siddiqui, A., Lao, K., & Surani, M. A. (2009). mRNA-Seq whole-transcriptome analysis of a single cell. *Nature Methods*, *6*(5), 377–382. <https://doi.org/10.1038/nmeth.1315>
- Tatemoto, K., Takayama, K., Zou, M.-X., Kumaki, I., Zhang, W., Kumano, K., &

- Fujimiya, M. (2001). The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regulatory Peptides*, 99(2), 87–92. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0167-0115\(01\)00236-1](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0167-0115(01)00236-1)
- The Broad Institute of MIT and Harvard. (2020). *Single Cell Portal*.
- The Economist Intelligence Unit. (2019). *CANCER PREPAREDNESS IN LATIN AMERICA : The need to build on recent progress*.
- The UniProt Consortium. (2021). UniProt: the universal protein knowledgebase in 2021. *Nucleic Acids Research*, 49(D1), D480–D489. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1100>
- Tohse, N., Nakaya, H., & Kanno, Y. T. & M. (1995). Cyclic GMP-mediated inhibition of L-type Ca<sup>2+</sup> channel activity by human natriuretic peptide in rabbit heart cells. *British Journal of Pharmacology*, 114(5), 1076–1082. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1995.tb13316.x>
- Tucker, N. R., Chaffin, M., Fleming, S. J., Hall, A. W., Parsons, V. A., Bedi, K. C., Akkad, A.-D., Herndon, C. N., Arduini, A., Papangeli, I., Roselli, C., Aguet, F., Choi, S. H., Ardlie, K. G., Babadi, M., Margulies, K. B., Stegmann, C. M., & Ellinor, P. T. (2020). Transcriptional and Cellular Diversity of the Human Heart. *Circulation*, 142(5), 466–482. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.045401>
- Vaga, S. (2022). Understanding Single Cell Sequencing , How It Works and Its Applications. *Technology Networks Genomics Research*. <https://www.technologynetworks.com/genomics/articles/understanding-single-cell-sequencing-how-it-works-and-its-applications-357578>
- Vailati-Riboni, M., Palombo, V., & Loor, J. J. (2017). *What Are Omics Sciences? BT - Periparturient Diseases of Dairy Cows: A Systems Biology Approach* (B. N. Ametaj (Ed.); pp. 1–7). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-43033-1\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-43033-1_1)
- Vu, T. D., & Kofidis, T. (2014). *6 - Biomaterials and cells for cardiac tissue engineering* (R.-K. Li & R. D. B. T.-C. R. and R. Weisel (Eds.); pp. 127–179). Woodhead Publishing. <https://doi.org/https://doi.org/10.1533/9780857096715.2.127>
- Wang, L., Yu, P., Zhou, B., Song, J., Li, Z., Zhang, M., Guo, G., Wang, Y., Chen, X., Han, L., & Hu, S. (2020). Single-cell reconstruction of the adult human heart during heart failure and recovery reveals the cellular landscape underlying cardiac function. *Nature Cell Biology*, 22(1), 108–119. <https://doi.org/10.1038/s41556-019-0446-7>
- Wang, W., McKinnie, S. M. K., Patel, V. B., Haddad, G., Wang, Z., Zhabyeyev, P., Das,

- S. K., Basu, R., McLean, B., Kandalam, V., Penninger, J. M., Kassiri, Z., Vederas, J. C., Murray, A. G., & Oudit, G. Y. (2013). Loss of Apelin exacerbates myocardial infarction adverse remodeling and ischemia-reperfusion injury: therapeutic potential of synthetic Apelin analogues. *Journal of the American Heart Association*, 2(4), 1–17. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000249>
- Warkala, M., Chen, D., Ramirez, A. J., Jubran, A., Schonning, M., Wang, X., Zhao, H., & Astrof, S. (2021). Cell-extracellular matrix interactions play multiple essential roles in aortic arch development. *Circulation Research*, E27–E44. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.318200>
- Woodcock, E. A., & Matkovich, S. J. (2005). Cardiomyocytes structure, function and associated pathologies. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 37(9), 1746–1751. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2005.04.011>
- Wu, M. Y., & Lu, J. H. (2019). Autophagy and Macrophage Functions: Inflammatory Response and Phagocytosis. *Cells*, 9(1), 1–25. <https://doi.org/10.3390/cells9010070>
- Wysocka, M. B., Pietraszek-Gremplewicz, K., & Nowak, D. (2018). The role of apelin in cardiovascular diseases, obesity and cancer. *Frontiers in Physiology*, 9(MAY), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00557>
- Zhang, J., & Luo, Y. (2017). *Degree Centrality, Betweenness Centrality, and Closeness Centrality in Social Network*. 132(Msam), 300–303. <https://doi.org/10.2991/msam-17.2017.68>
- Zhuge, Y., Zhang, J., Qian, F., Wen, Z., Niu, C., Xu, K., Ji, H., Rong, X., Chu, M., & Jia, C. (2020). Role of smooth muscle cells in cardiovascular disease. *International Journal of Biological Sciences*, 16(14), 2741–2751. <https://doi.org/10.7150/ijbs.49871>

## ANEXOS

### Anexo 1. Genes sobre expresados en cada una de las células del Corazón

<b>Célula</b>	<b>Genes</b>	<b>Z-score</b>	<b>% de expresión</b>
Fibroblastos I	ACSM3		2,45
Fibroblastos I	ABCA6		2,3
Fibroblastos I	ABCA8		2,24
Fibroblastos I	ABCA9		2,2
Fibroblastos I	DCN		2,21

<b>Célula</b>	<b>Genes</b>	<b>Z-score</b>	<b>% de expresión</b>
Fibroblastos II	PID1	2	91,98
Fibroblastos II	GAB2	2,01	67,65
Fibroblastos II	ABCA9	2,03	73,05
Fibroblastos II	ECE1	2,04	59,67
Fibroblastos II	ABCA6	2,05	82,57
Fibroblastos II	ZFH3	2,05	78,81
Fibroblastos II	NNMT	2,05	57,99
Fibroblastos II	NAV2	2,06	72,41
Fibroblastos II	ACSM3	2,07	87,88
Fibroblastos II	SMAD3	2,07	52,17
Fibroblastos II	KAZN	2,08	74,56
Fibroblastos II	COL8A1	2,09	50,37
Fibroblastos II	LAMC1	2,1	74,17
Fibroblastos II	PDXDC1	2,1	67,43
Fibroblastos II	UNC5C	2,1	65,89
Fibroblastos II	NID1	2,11	70,16
Fibroblastos II	TIMP3	2,12	88,71
Fibroblastos II	LRRC16A	2,12	64,73
Fibroblastos II	COL4A4	2,13	59,25
Fibroblastos II	TBX20	2,15	60,67
Fibroblastos II	TSHZ2	2,16	74,31
Fibroblastos II	LPAR1	2,17	66,73
Fibroblastos II	SPOCK1	2,18	70,17
Fibroblastos II	KCNT2	2,18	51,8
Fibroblastos II	DCN	2,19	95,91
Fibroblastos II	DCLK1	2,2	84,36

Fibroblast II	SESTD1	2,2	60,86
Fibroblast II	ABCA10	2,2	52,78
Fibroblast II	ABCA8	2,22	83,95
Fibroblast II	UGGT2	2,22	74,97
Fibroblast II	DDR2	2,23	60,06
Fibroblast II	SLIT2	2,25	55,53
Fibroblast II	BICC1	2,32	68,71
Fibroblast II	GSN	2,34	97,56
Fibroblast II	LGR4	2,34	70,05
Fibroblast II	CFH	2,34	65,17
Fibroblast II	ABI3BP	2,39	69,33
Fibroblast II	ROBO1	2,4	50,31
Fibroblast II	FBN1	2,42	78,61
Fibroblast II	COL6A3	2,43	56,56
Fibroblast II	MAMDC2	2,45	70,62
Fibroblast II	C7	2,48	78,09
Fibroblast II	ABTB2	2,48	60,78
Fibroblast II	CFD	2,49	78,2
Fibroblast II	OSBPL9	2,49	69,07
Fibroblast II	ADD3	2,5	51,09
Fibroblast II	SPATA6	2,54	52,6
Fibroblast II	TXNRD1	2,58	65,86
Fibroblast II	ELN	2,65	90,89
Fibroblast II	MGP	2,66	53,65
Fibroblast II	PCOLCE2	2,73	60,11
Fibroblast II	MFAP5	3,09	50,82

<b>Célula</b>	<b>Genes</b>	<b>Z-score</b>	<b>% de expresión</b>
Atrial Cardiomyocyte	NTN1	3,72	66,97
Atrial Cardiomyocyte	L3MBTL4	3,72	53,23
Atrial Cardiomyocyte	TPM3	3,69	54,91
Atrial Cardiomyocyte	ZNF385B	3,63	55,23
Atrial Cardiomyocyte	TBX5	3,59	60,24
Atrial Cardiomyocyte	CADPS	3,51	64,78
Atrial Cardiomyocyte	STAT4	3,41	58,69
Atrial Cardiomyocyte	ASTN2	3,29	64,74
Atrial Cardiomyocyte	PGM5	3,28	71,6
Atrial Cardiomyocyte	PRKAG2	3,14	90,74
Atrial Cardiomyocyte	MYH6	3,09	96,01

Atrial Cardiomyocyte	MYL7	2,99	91,48
Atrial Cardiomyocyte	MYL4	2,86	76,49
Atrial Cardiomyocyte	RABGAP1L	2,81	92,25
Atrial Cardiomyocyte	PAM	2,78	94,54
Atrial Cardiomyocyte	FRMD5	2,77	53,02
Atrial Cardiomyocyte	CAMK1D	2,63	63,9
Atrial Cardiomyocyte	GREB1L	2,62	63,21
Atrial Cardiomyocyte	LTBP1	2,6	85,17
Atrial Cardiomyocyte	FAM129A	2,58	86,37
Atrial Cardiomyocyte	EYA4	2,57	71,13
Atrial Cardiomyocyte	EDA	2,53	51,18
Atrial Cardiomyocyte	IGF1R	2,37	70,16
Atrial Cardiomyocyte	RALYL	2,35	57,24
Atrial Cardiomyocyte	GPC5	2,34	54,63
Atrial Cardiomyocyte	CALD1	2,33	95
Atrial Cardiomyocyte	XYLT1	2,3	56,74
Atrial Cardiomyocyte	ERBB4	2,29	81,41
Atrial Cardiomyocyte	SRL	2,24	63,01
Atrial Cardiomyocyte	ACTN4	2,23	53,08
Atrial Cardiomyocyte	DAPK2	2,21	64,89
Atrial Cardiomyocyte	PXDNL	2,18	79,39
Atrial Cardiomyocyte	MYO18B	2,17	87,67
Atrial Cardiomyocyte	TRDN	2,16	82,86
Atrial Cardiomyocyte	NPPA	2,14	94,12
Atrial Cardiomyocyte	PPARGC1A	2,14	66,38
Atrial Cardiomyocyte	SAMD4A	2,12	86,84
Atrial Cardiomyocyte	PCDH9	2,11	82,73
Atrial Cardiomyocyte	ROR1	2,11	73,03
Atrial Cardiomyocyte	MGAT5	2,11	55,03
Atrial Cardiomyocyte	BTBD9	2,1	62,11
Atrial Cardiomyocyte	PDLIM3	2,1	61,19
Atrial Cardiomyocyte	ATP2A2	2,03	78,28
Atrial Cardiomyocyte	TACC2	2	75,69
Atrial Cardiomyocyte	MPP3	2	62,77

Célula	Genes	Z-score	% de expresión
Ventricular Cardiomyocyte I	INADL	3,88	91,54
Ventricular Cardiomyocyte I	FNIP2	3,88	66,1

Ventricular Cardiomyocyte I	IQCJ-SCHIP1	3,88	58,57
Ventricular Cardiomyocyte I	FOCAD	3,88	58,13
Ventricular Cardiomyocyte I	ACADVL	3,88	55,5
Ventricular Cardiomyocyte I	ITGAV	3,88	51,94
Ventricular Cardiomyocyte I	PPP1R1C	3,46	61,93
Ventricular Cardiomyocyte I	NCEH1	3,44	67,05
Ventricular Cardiomyocyte I	NHLRC2	3,44	58,93
Ventricular Cardiomyocyte I	TRIQK	3,44	58,78
Ventricular Cardiomyocyte I	RPL3L	3,42	53,33
Ventricular Cardiomyocyte I	NEK7	3,4	70,53
Ventricular Cardiomyocyte I	LRRC39	3,39	60,25
Ventricular Cardiomyocyte I	LCLAT1	3,38	60,79
Ventricular Cardiomyocyte I	TRAK2	3,38	53,25
Ventricular Cardiomyocyte I	TMEM65	3,37	79,62
Ventricular Cardiomyocyte I	GCNT2	3,34	70,16
Ventricular Cardiomyocyte I	KLHL7	3,33	75,34
Ventricular Cardiomyocyte I	GBAS	3,33	56,48
Ventricular Cardiomyocyte I	KLHL24	3,31	83,73
Ventricular Cardiomyocyte I	ZNF91	3,31	66,49
Ventricular Cardiomyocyte I	SMYD1	3,31	57,31
Ventricular Cardiomyocyte I	FSD2	3,3	69,42
Ventricular Cardiomyocyte I	ADAM23	3,3	55,54
Ventricular Cardiomyocyte I	STXBP6	3,3	52,83
Ventricular Cardiomyocyte I	GAB1	3,29	72
Ventricular Cardiomyocyte I	ANO5	3,29	60,56
Ventricular Cardiomyocyte I	ASB15	3,29	50,89
Ventricular Cardiomyocyte I	MFSD11	3,29	50,31
Ventricular Cardiomyocyte I	PPM1K	3,28	64,86
Ventricular Cardiomyocyte I	AIG1	3,27	63,7
Ventricular Cardiomyocyte I	FBXO32	3,25	67,25
Ventricular Cardiomyocyte I	NEK10	3,25	55,74
Ventricular Cardiomyocyte I	CPEB3	3,22	67,68
Ventricular Cardiomyocyte I	CFAP61	3,22	54,4
Ventricular Cardiomyocyte I	CCDC141	3,21	82,78
Ventricular Cardiomyocyte I	SESN1	3,21	78,18
Ventricular Cardiomyocyte I	C14orf159	3,21	75,12
Ventricular Cardiomyocyte I	B4GALNT3	3,21	60,23
Ventricular Cardiomyocyte I	EPS15L1	3,2	57,55
Ventricular Cardiomyocyte I	MTFR1	3,19	59,24
Ventricular Cardiomyocyte I	PRDM16	3,19	54,91

Ventricular Cardiomyocyte I	AKAP9	3,18	83,59
Ventricular Cardiomyocyte I	VPS8	3,18	57,39
Ventricular Cardiomyocyte I	MGAT4C	3,18	52,27
Ventricular Cardiomyocyte I	TDRD3	3,17	55,2
Ventricular Cardiomyocyte I	GAS2	3,16	72
Ventricular Cardiomyocyte I	NBEA	3,16	71,14
Ventricular Cardiomyocyte I	SLC25A36	3,16	69,08
Ventricular Cardiomyocyte I	PARVB	3,16	61,26
Ventricular Cardiomyocyte I	ATP2C1	3,16	50,35
Ventricular Cardiomyocyte I	VWC2	3,15	62,79
Ventricular Cardiomyocyte I	HADHA	3,15	60,25
Ventricular Cardiomyocyte I	SPHKAP	3,14	81,59
Ventricular Cardiomyocyte I	JAZF1	3,14	70,43
Ventricular Cardiomyocyte I	UBE4B	3,14	57,21
Ventricular Cardiomyocyte I	HMGN3	3,14	56,91
Ventricular Cardiomyocyte I	TRPM7	3,11	92,31
Ventricular Cardiomyocyte I	TOM1L2	3,11	65,84
Ventricular Cardiomyocyte I	ARHGAP5	3,11	56,47
Ventricular Cardiomyocyte I	WWP1	3,11	55,91
Ventricular Cardiomyocyte I	PPP1R13L	3,11	51,38
Ventricular Cardiomyocyte I	KAT6B	3,1	73,28
Ventricular Cardiomyocyte I	NNT	3,1	71,11
Ventricular Cardiomyocyte I	FOCAD	3,1	58,13
Ventricular Cardiomyocyte I	ASAH1	3,09	60,56
Ventricular Cardiomyocyte I	NHSL1	3,09	53,11
Ventricular Cardiomyocyte I	ACOT11	3,08	79,39
Ventricular Cardiomyocyte I	TBC1D8	3,08	60,76
Ventricular Cardiomyocyte I	CSGALNACT1	3,07	78,06
Ventricular Cardiomyocyte I	LRRC2	3,07	76,57
Ventricular Cardiomyocyte I	DENND5B	3,07	67,93
Ventricular Cardiomyocyte I	PEBP4	3,07	60,19
Ventricular Cardiomyocyte I	RB1CC1	3,07	53,39
Ventricular Cardiomyocyte I	MTUS1	3,06	72,79
Ventricular Cardiomyocyte I	ETFDH	3,06	61,71
Ventricular Cardiomyocyte I	XPR1	3,05	84,46
Ventricular Cardiomyocyte I	COG5	3,05	72,33
Ventricular Cardiomyocyte I	ZMYND8	3,05	58,1
Ventricular Cardiomyocyte I	RHOT1	3,05	53,25
Ventricular Cardiomyocyte I	PLCL2	3,04	86,84
Ventricular Cardiomyocyte I	GBF1	3,04	71,01

Ventricular Cardiomyocyte I	SLC25A12	3,04	64,01
Ventricular Cardiomyocyte I	STK33	3,04	60,4
Ventricular Cardiomyocyte I	DYNC111	3,03	75,14
Ventricular Cardiomyocyte I	CRADD	2,99	81,99
Ventricular Cardiomyocyte I	ARIH2	2,99	65,53
Ventricular Cardiomyocyte I	NDRG4	2,99	57,57
Ventricular Cardiomyocyte I	SMYD2	2,99	53,79
Ventricular Cardiomyocyte I	ZCCHC11	2,99	53,65
Ventricular Cardiomyocyte I	AAK1	2,98	89,02
Ventricular Cardiomyocyte I	PACRG	2,98	85,3
Ventricular Cardiomyocyte I	CHPT1	2,98	81,75
Ventricular Cardiomyocyte I	P4HA1	2,98	59,01
Ventricular Cardiomyocyte I	UBE2R2	2,97	50,64
Ventricular Cardiomyocyte I	GPI	2,96	61,79
Ventricular Cardiomyocyte I	CSNK1E	2,96	54,68
Ventricular Cardiomyocyte I	PTPRK	2,95	82,33
Ventricular Cardiomyocyte I	KTN1	2,95	76,76
Ventricular Cardiomyocyte I	FBXO40	2,95	67,98
Ventricular Cardiomyocyte I	C1orf168	2,95	61,58
Ventricular Cardiomyocyte I	SCAPER	2,94	81,24
Ventricular Cardiomyocyte I	PIP5K1B	2,94	76,09
Ventricular Cardiomyocyte I	NR3C2	2,94	66,36
Ventricular Cardiomyocyte I	EFCAB2	2,94	61,92
Ventricular Cardiomyocyte I	RBMX	2,94	51,56
Ventricular Cardiomyocyte I	PKP2	2,93	90,8
Ventricular Cardiomyocyte I	MYLK3	2,93	80
Ventricular Cardiomyocyte I	DHRXS	2,93	67,76
Ventricular Cardiomyocyte I	FBXL20	2,93	59,13
Ventricular Cardiomyocyte I	TXNIP	2,92	82,19
Ventricular Cardiomyocyte I	DOCK3	2,92	63,74
Ventricular Cardiomyocyte I	TBC1D4	2,9	87,77
Ventricular Cardiomyocyte I	TMEM71	2,9	57,2
Ventricular Cardiomyocyte I	MYOM3	2,89	81,36
Ventricular Cardiomyocyte I	CHN2	2,89	78,67
Ventricular Cardiomyocyte I	COMMD10	2,89	77,78
Ventricular Cardiomyocyte I	ZNF148	2,88	61,07
Ventricular Cardiomyocyte I	KIAA0232	2,88	55,11
Ventricular Cardiomyocyte I	FBXL17	2,87	86,13
Ventricular Cardiomyocyte I	KCND3	2,86	67,05
Ventricular Cardiomyocyte I	ZNF638	2,85	87,37

Ventricular Cardiomyocyte I	MARK3	2,85	86,45
Ventricular Cardiomyocyte I	TRIM54	2,85	50,81
Ventricular Cardiomyocyte I	SGCG	2,84	77,34
Ventricular Cardiomyocyte I	BCL2L13	2,84	55,31
Ventricular Cardiomyocyte I	USP13	2,83	57,76
Ventricular Cardiomyocyte I	HERC2	2,83	56,93
Ventricular Cardiomyocyte I	CKMT2	2,82	89,86
Ventricular Cardiomyocyte I	VWA8	2,82	87,88
Ventricular Cardiomyocyte I	TNIK	2,82	70,83
Ventricular Cardiomyocyte I	CSDC2	2,82	65,25
Ventricular Cardiomyocyte I	LIMCH1	2,81	92,67
Ventricular Cardiomyocyte I	MAP4K3	2,81	78,85
Ventricular Cardiomyocyte I	PRKAA2	2,81	78,72
Ventricular Cardiomyocyte I	PI3KR1	2,81	73,53
Ventricular Cardiomyocyte I	LRRFIP2	2,79	88,3
Ventricular Cardiomyocyte I	KLHL31	2,79	62,26
Ventricular Cardiomyocyte I	C10orf76	2,79	57,2
Ventricular Cardiomyocyte I	PPARGC1B	2,77	52,69
Ventricular Cardiomyocyte I	LMO7	2,76	81,18
Ventricular Cardiomyocyte I	PPP2R3A	2,76	80,47
Ventricular Cardiomyocyte I	ADPRHL1	2,76	73,06
Ventricular Cardiomyocyte I	CASZ1	2,76	50,22
Ventricular Cardiomyocyte I	HADHB	2,75	85,76
Ventricular Cardiomyocyte I	ST3GAL1	2,75	81,59
Ventricular Cardiomyocyte I	HSDL2	2,75	76,01
Ventricular Cardiomyocyte I	FAM13B	2,75	69,51
Ventricular Cardiomyocyte I	PPP1R9A	2,75	65,21
Ventricular Cardiomyocyte I	BCO2	2,75	56
Ventricular Cardiomyocyte I	HACD1	2,74	61,72
Ventricular Cardiomyocyte I	PLCXD3	2,73	94,28
Ventricular Cardiomyocyte I	OGDH	2,73	67,85
Ventricular Cardiomyocyte I	TFDP2	2,73	56,02
Ventricular Cardiomyocyte I	TIAM2	2,73	50,66
Ventricular Cardiomyocyte I	MTUS2	2,72	79,13
Ventricular Cardiomyocyte I	FAM134B	2,72	72,51
Ventricular Cardiomyocyte I	ARFGEF2	2,72	58,79
Ventricular Cardiomyocyte I	RAF1	2,72	53,22
Ventricular Cardiomyocyte I	CHRM2	2,71	89,74
Ventricular Cardiomyocyte I	CFLAR	2,71	86,43
Ventricular Cardiomyocyte I	LRRTM3	2,71	85,35

Ventricular Cardiomyocyte I	ST7	2,71	76,85
Ventricular Cardiomyocyte I	PPM1L	2,71	74,58
Ventricular Cardiomyocyte I	ENOX1	2,71	63,99
Ventricular Cardiomyocyte I	RILPL1	2,71	52,87
Ventricular Cardiomyocyte I	UBE2D2	2,71	51,72
Ventricular Cardiomyocyte I	ACYP2	2,7	82,96
Ventricular Cardiomyocyte I	INPP4B	2,7	81,38
Ventricular Cardiomyocyte I	UBE2H	2,7	72,65
Ventricular Cardiomyocyte I	MLF1	2,7	55,98
Ventricular Cardiomyocyte I	TMEM178B	2,69	92,94
Ventricular Cardiomyocyte I	CERS6	2,69	85,79
Ventricular Cardiomyocyte I	CACNA2D3	2,69	70,12
Ventricular Cardiomyocyte I	ATP1A2	2,69	54,42
Ventricular Cardiomyocyte I	DPF3	2,68	87,67
Ventricular Cardiomyocyte I	ADGRL2	2,68	81,77
Ventricular Cardiomyocyte I	ZNF438	2,68	54,71
Ventricular Cardiomyocyte I	TENM2	2,66	91,53
Ventricular Cardiomyocyte I	DPY19L2	2,66	84,86
Ventricular Cardiomyocyte I	PLN	2,66	77,03
Ventricular Cardiomyocyte I	LRRFIP1	2,65	86,3
Ventricular Cardiomyocyte I	WNK2	2,65	65,83
Ventricular Cardiomyocyte I	FNBP4	2,65	65,78
Ventricular Cardiomyocyte I	YAF2	2,65	60,81
Ventricular Cardiomyocyte I	DCAF6	2,65	50,65
Ventricular Cardiomyocyte I	R3HDM2	2,64	66,36
Ventricular Cardiomyocyte I	CLASP1	2,64	63,29
Ventricular Cardiomyocyte I	SEMA5A	2,63	59,95
Ventricular Cardiomyocyte I	KANK1	2,62	93,31
Ventricular Cardiomyocyte I	MYH7B	2,62	87,12
Ventricular Cardiomyocyte I	MBD5	2,61	78,18
Ventricular Cardiomyocyte I	PPFIBP1	2,6	88,31
Ventricular Cardiomyocyte I	UBR3	2,6	77,03
Ventricular Cardiomyocyte I	MAST2	2,6	70,84
Ventricular Cardiomyocyte I	TMEM117	2,6	60,03
Ventricular Cardiomyocyte I	EPN2	2,6	56,16
Ventricular Cardiomyocyte I	MITF	2,59	89,41
Ventricular Cardiomyocyte I	PPP2R5C	2,59	56,73
Ventricular Cardiomyocyte I	ZNF407	2,59	51,23
Ventricular Cardiomyocyte I	TNRC6B	2,58	88,85
Ventricular Cardiomyocyte I	RICTOR	2,58	63,89

Ventricular Cardiomyocyte I	PCNXL4	2,58	58,91
Ventricular Cardiomyocyte I	NLGN1	2,57	93,14
Ventricular Cardiomyocyte I	FHOD3	2,57	91,5
Ventricular Cardiomyocyte I	WDPCP	2,57	86,76
Ventricular Cardiomyocyte I	MICAL3	2,57	80,57
Ventricular Cardiomyocyte I	PPP1R13B	2,56	87,34
Ventricular Cardiomyocyte I	VPS13D	2,56	72,08
Ventricular Cardiomyocyte I	TRAPPC9	2,56	56,73
Ventricular Cardiomyocyte I	USO1	2,56	53,13
Ventricular Cardiomyocyte I	WBSCR17	2,55	92,61
Ventricular Cardiomyocyte I	SLCO3A1	2,55	66,47
Ventricular Cardiomyocyte I	NPAS2	2,55	66,25
Ventricular Cardiomyocyte I	CAP2	2,55	64,6
Ventricular Cardiomyocyte I	TNRC6A	2,54	74,56
Ventricular Cardiomyocyte I	WDR60	2,54	52,38
Ventricular Cardiomyocyte I	PRKCE	2,53	67,24
Ventricular Cardiomyocyte I	RASGRP3	2,53	61,25
Ventricular Cardiomyocyte I	SCN5A	2,53	56,64
Ventricular Cardiomyocyte I	JPH2	2,52	52,35
Ventricular Cardiomyocyte I	PLD1	2,51	72,36
Ventricular Cardiomyocyte I	RBFOX2	2,51	68,33
Ventricular Cardiomyocyte I	FAM46A	2,5	79,36
Ventricular Cardiomyocyte I	CBR4	2,5	74,8
Ventricular Cardiomyocyte I	KIF21A	2,5	66,68
Ventricular Cardiomyocyte I	ARFGEF1	2,5	51,72
Ventricular Cardiomyocyte I	CHCHD3	2,49	75,03
Ventricular Cardiomyocyte I	ITFG1	2,49	67,58
Ventricular Cardiomyocyte I	PPP3CC	2,49	59,7
Ventricular Cardiomyocyte I	CCSER2	2,48	58,02
Ventricular Cardiomyocyte I	PDZRN3	2,47	94,01
Ventricular Cardiomyocyte I	GATA4	2,46	70,4
Ventricular Cardiomyocyte I	FBXW7	2,46	67,77
Ventricular Cardiomyocyte I	PHF21A	2,46	54,88
Ventricular Cardiomyocyte I	PLCL1	2,45	95,49
Ventricular Cardiomyocyte I	TECRL	2,43	94,02
Ventricular Cardiomyocyte I	NCAM1	2,43	88,87
Ventricular Cardiomyocyte I	COMMD1	2,43	62,12
Ventricular Cardiomyocyte I	NCOA2	2,42	65,51
Ventricular Cardiomyocyte I	TJP1	2,42	62,13
Ventricular Cardiomyocyte I	EPC1	2,42	61,74

Ventricular Cardiomyocyte I	MEIS1	2,42	52,21
Ventricular Cardiomyocyte I	LRBA	2,41	61,53
Ventricular Cardiomyocyte I	HIVEP3	2,4	66,66
Ventricular Cardiomyocyte I	PCM1	2,4	56,7
Ventricular Cardiomyocyte I	PDE7A	2,39	95,5
Ventricular Cardiomyocyte I	EFNA5	2,39	88,23
Ventricular Cardiomyocyte I	ACSS3	2,39	74,25
Ventricular Cardiomyocyte I	CTNNA1	2,39	72,87
Ventricular Cardiomyocyte I	CLASP2	2,39	62,08
Ventricular Cardiomyocyte I	ANKS1A	2,39	50,24
Ventricular Cardiomyocyte I	DGKG	2,38	78,38
Ventricular Cardiomyocyte I	KIF1B	2,38	63,27
Ventricular Cardiomyocyte I	ADCY5	2,38	54,38
Ventricular Cardiomyocyte I	C15orf41	2,37	93,58
Ventricular Cardiomyocyte I	ANKRD17	2,37	82,3
Ventricular Cardiomyocyte I	THRB	2,37	80,59
Ventricular Cardiomyocyte I	NAV1	2,37	76,4
Ventricular Cardiomyocyte I	ADK	2,37	70,23
Ventricular Cardiomyocyte I	TMCC1	2,37	60,65
Ventricular Cardiomyocyte I	DECR1	2,37	54,94
Ventricular Cardiomyocyte I	FAF1	2,36	81,44
Ventricular Cardiomyocyte I	HDAC9	2,36	69,72
Ventricular Cardiomyocyte I	ESRRG	2,35	93,74
Ventricular Cardiomyocyte I	PPP6R3	2,35	68,71
Ventricular Cardiomyocyte I	THRAP3	2,35	61,52
Ventricular Cardiomyocyte I	RBFOX1	2,34	94,37
Ventricular Cardiomyocyte I	SMG1	2,34	50,76
Ventricular Cardiomyocyte I	N4BP2L2	2,33	96,18
Ventricular Cardiomyocyte I	PDE1C	2,33	92,25
Ventricular Cardiomyocyte I	HECTD1	2,33	58,02
Ventricular Cardiomyocyte I	DISC1	2,33	57,52
Ventricular Cardiomyocyte I	FHL2	2,32	98,2
Ventricular Cardiomyocyte I	MEIS2	2,32	91,41
Ventricular Cardiomyocyte I	DAPK2	2,32	83,07
Ventricular Cardiomyocyte I	RALYL	2,32	70,02
Ventricular Cardiomyocyte I	MEF2A	2,31	92,2
Ventricular Cardiomyocyte I	MACROD2	2,31	74,38
Ventricular Cardiomyocyte I	ZHX2	2,3	79,37
Ventricular Cardiomyocyte I	KIF13A	2,3	79,14
Ventricular Cardiomyocyte I	RGS6	2,3	78,48

Ventricular Cardiomyocyte I	VCL	2,3	77,96
Ventricular Cardiomyocyte I	ATRX	2,3	60,34
Ventricular Cardiomyocyte I	RCAN2	2,29	94,32
Ventricular Cardiomyocyte I	CCSER1	2,29	89,66
Ventricular Cardiomyocyte I	HOOK2	2,29	78,29
Ventricular Cardiomyocyte I	HOMER1	2,29	71,14
Ventricular Cardiomyocyte I	FNIP2	2,29	66,1
Ventricular Cardiomyocyte I	PRELID2	2,29	66,09
Ventricular Cardiomyocyte I	SCAF11	2,29	58,49
Ventricular Cardiomyocyte I	RNF150	2,28	87,13
Ventricular Cardiomyocyte I	PNISR	2,28	80,07
Ventricular Cardiomyocyte I	ATXN1	2,28	75,16
Ventricular Cardiomyocyte I	CPED1	2,28	72,64
Ventricular Cardiomyocyte I	BACH1	2,28	57,5
Ventricular Cardiomyocyte I	TRAK1	2,28	50,51
Ventricular Cardiomyocyte I	CPEB4	2,27	85,09
Ventricular Cardiomyocyte I	GSK3B	2,27	54,9
Ventricular Cardiomyocyte I	SOX6	2,26	88,62
Ventricular Cardiomyocyte I	NCKAP5	2,26	71,5
Ventricular Cardiomyocyte I	HIPK3	2,26	67,83
Ventricular Cardiomyocyte I	MAP3K5	2,26	64,73
Ventricular Cardiomyocyte I	RUNX1T1	2,26	55,79
Ventricular Cardiomyocyte I	SLC16A7	2,25	80,66
Ventricular Cardiomyocyte I	ERC1	2,24	84,53
Ventricular Cardiomyocyte I	FILIP1L	2,24	67,33
Ventricular Cardiomyocyte I	PPARA	2,24	51,17
Ventricular Cardiomyocyte I	UBR5	2,23	61,24
Ventricular Cardiomyocyte I	FAM160A1	2,23	53,69
Ventricular Cardiomyocyte I	ETFA	2,23	51,25
Ventricular Cardiomyocyte I	PAFAH1B1	2,22	63,25
Ventricular Cardiomyocyte I	CDH13	2,21	96,96
Ventricular Cardiomyocyte I	SRPK2	2,21	63,78
Ventricular Cardiomyocyte I	BRE	2,21	60,9
Ventricular Cardiomyocyte I	MGAT5	2,19	69,55
Ventricular Cardiomyocyte I	RNF111	2,19	51,71
Ventricular Cardiomyocyte I	MYOZ2	2,18	93,56
Ventricular Cardiomyocyte I	IL1RAPL1	2,18	89,19
Ventricular Cardiomyocyte I	PIBF1	2,18	50,7
Ventricular Cardiomyocyte I	DTNA	2,17	91,7
Ventricular Cardiomyocyte I	INSR	2,17	85,4

Ventricular Cardiomyocyte I	EPS15	2,17	61,67
Ventricular Cardiomyocyte I	PAPD4	2,17	56,89
Ventricular Cardiomyocyte I	PHACTR1	2,16	93,78
Ventricular Cardiomyocyte I	TACC2	2,16	92,27
Ventricular Cardiomyocyte I	CAST	2,16	62,49
Ventricular Cardiomyocyte I	VPS13A	2,16	54,39
Ventricular Cardiomyocyte I	UBR2	2,16	50,31
Ventricular Cardiomyocyte I	THSD4	2,15	96,36
Ventricular Cardiomyocyte I	PPP1R12B	2,14	97,72
Ventricular Cardiomyocyte I	PARK2	2,13	96,71
Ventricular Cardiomyocyte I	MLLT10	2,13	60,41
Ventricular Cardiomyocyte I	C20orf194	2,12	64,48
Ventricular Cardiomyocyte I	NEBL	2,11	97,76
Ventricular Cardiomyocyte I	MLIP	2,11	97,23
Ventricular Cardiomyocyte I	TBC1D5	2,11	79,49
Ventricular Cardiomyocyte I	ATP11A	2,11	56,28
Ventricular Cardiomyocyte I	FHIT	2,1	96,07
Ventricular Cardiomyocyte I	SLC7A6	2,1	74,25
Ventricular Cardiomyocyte I	PLCB4	2,1	68,73
Ventricular Cardiomyocyte I	GTF2I	2,1	57,25
Ventricular Cardiomyocyte I	ANKH	2,1	56,73
Ventricular Cardiomyocyte I	MAST4	2,09	95,39
Ventricular Cardiomyocyte I	RERE	2,09	84,74
Ventricular Cardiomyocyte I	HERC1	2,09	59,27
Ventricular Cardiomyocyte I	EDA	2,09	57,15
Ventricular Cardiomyocyte I	RGL1	2,09	54,6
Ventricular Cardiomyocyte I	ABLIM1	2,08	98,77
Ventricular Cardiomyocyte I	EXOC6B	2,08	96,57
Ventricular Cardiomyocyte I	CAMK2D	2,08	95,72
Ventricular Cardiomyocyte I	PSD3	2,08	94,92
Ventricular Cardiomyocyte I	MAP4	2,08	94,74
Ventricular Cardiomyocyte I	WNK1	2,08	68,01
Ventricular Cardiomyocyte I	ELAVL1	2,08	51,22
Ventricular Cardiomyocyte I	FNDC3A	2,07	70,72
Ventricular Cardiomyocyte I	DDX17	2,07	65,59
Ventricular Cardiomyocyte I	ZMYM2	2,07	57,86
Ventricular Cardiomyocyte I	ADRA1A	2,07	56,5
Ventricular Cardiomyocyte I	PLEKHA5	2,06	97,29
Ventricular Cardiomyocyte I	SYNPO2	2,06	92,99
Ventricular Cardiomyocyte I	SLC20A2	2,06	71,51

Ventricular Cardiomyocyte I	CADM1	2,06	51,77
Ventricular Cardiomyocyte I	CDH2	2,05	95,89
Ventricular Cardiomyocyte I	FGD4	2,05	68,93
Ventricular Cardiomyocyte I	NFAT5	2,05	66,84
Ventricular Cardiomyocyte I	DST	2,04	94,55
Ventricular Cardiomyocyte I	OBSCN	2,04	87,14
Ventricular Cardiomyocyte I	ANK2	2,03	94,62
Ventricular Cardiomyocyte I	ATP2A2	2,03	91,68
Ventricular Cardiomyocyte I	SON	2,03	65,53
Ventricular Cardiomyocyte I	PCDH7	2,02	90,15
Ventricular Cardiomyocyte I	SRL	2,02	74,37
Ventricular Cardiomyocyte I	USP34	2,02	73,07
Ventricular Cardiomyocyte I	PALMD	2,02	70,9
Ventricular Cardiomyocyte I	TPM2	2,02	67,89
Ventricular Cardiomyocyte I	GREB1L	2,01	70,1
Ventricular Cardiomyocyte I	BRAF	2,01	69,21
Ventricular Cardiomyocyte I	RAB7A	2,01	56,04
Ventricular Cardiomyocyte I	CD36	2	98,7
Ventricular Cardiomyocyte I	QKI	2	97,06
Ventricular Cardiomyocyte I	PALM2-AKAP2	2	50,17

<b>Célula</b>	<b>Genes</b>	<b>Z-score</b>	<b>% de expresión</b>
Cytoplasmic Cardiomyocyte I	NPPA	2,65	94,81
Cytoplasmic Cardiomyocyte I	MYL4	2,3	63,88
Cytoplasmic Cardiomyocyte I	ACTC1	2,21	78,59
Cytoplasmic Cardiomyocyte I	MYL7	2,14	80,06
Cytoplasmic Cardiomyocyte I	MT-CO3	2,13	82,15
Cytoplasmic Cardiomyocyte I	TCAP	2,11	68,35
Cytoplasmic Cardiomyocyte I	MT-ND2	2,05	54,89
Cytoplasmic Cardiomyocyte I	CRYAB	2,03	58,51
Cytoplasmic Cardiomyocyte I	MT-CYB	2	64,41

<b>Célula</b>	<b>Genes</b>	<b>Z-score</b>	<b>% de expresión</b>
Pericyte	EGFLAM	3,84	52,15
Pericyte	GUCY1A2	3,79	61,84
Pericyte	FRMD3	3,69	73,2
Pericyte	RGS5	3,69	53,87
Pericyte	FAM65C	3,58	56,08

Pericyte	ABCC9	3,37	56,26
Pericyte	PDGFRB	3,35	58,83
Pericyte	EPS8	2,79	75,5
Pericyte	DLC1	2,72	97,54
Pericyte	MAP1B	2,72	50,63
Pericyte	ZNF407	2,59	51,23
Pericyte	PDZD2	2,33	85,95
Pericyte	CPM	2,28	58,44
Pericyte	HIP1	2,27	55,21
Pericyte	ADAMTS9	2,22	62,77
Pericyte	PLA2G5	2,16	91,34
Pericyte	PTEN	2,03	60,95
Pericyte	LHFP	2	75,91

Célula	Genes	Z-score	% de expresión
Macrophage	MRC1	3,82	72,09
Macrophage	CD163	3,81	71,21
Macrophage	SLC11A1	3,8	50,4
Macrophage	FMN1	3,79	79,45
Macrophage	MERTK	3,79	51,24
Macrophage	RBM47	3,78	69,68
Macrophage	F13A1	3,77	80,76
Macrophage	COLEC12	3,67	50,68
Macrophage	RAB31	3,66	52,12
Macrophage	RBPJ	3,65	84,9
Macrophage	AP2A2	3,6	55,54
Macrophage	RNF149	3,59	57,19
Macrophage	FRMD4B	3,38	71,26
Macrophage	SIPA1L1	3,36	52,78
Macrophage	MYO1F	3,25	51,59
Macrophage	SLC9A9	2,87	66,71
Macrophage	ATG7	2,81	54,45
Macrophage	DPYD	2,8	84,43
Macrophage	ZEB2	2,68	78,21
Macrophage	MTSS1	2,65	53,28
Macrophage	LDLRAD4	2,6	74,27
Macrophage	ZSWIM6	2,41	56,04
Macrophage	GNAQ	2,4	57
Macrophage	SPIDR	2,25	58,39
Macrophage	C10orf11	2,17	78,44

Macrophage	MAN1A1	2,09	55,91
Macrophage	DOCK4	2,08	57,18

<b>Célula</b>	<b>Genes</b>	<b>Z-score</b>	<b>% de expresión</b>
Endothelium I	ANO2	3,18	74,68
Endothelium I	DOCK9	3,04	52,06
Endothelium I	EMCN	2,27	61,88
Endothelium I	ENG	2,16	75,45
Endothelium I	EPAS1	2,71	52,44
Endothelium I	F8	3,56	55,41
Endothelium I	FLT1	3,06	62,26
Endothelium I	KIAA1217	2,02	68,2
Endothelium I	LDB2	2,2	86,95
Endothelium I	NCOA3	2,45	53,26
Endothelium I	PLEKHG1	3,28	51
Endothelium I	PTPRB	3,17	66,21
Endothelium I	RIN2	2,53	51,94
Endothelium I	ST6GALNAC3	2,47	85,31
Endothelium I	SYNE1	2,68	77,37
Endothelium I	SYNE2	3,19	57,17
Endothelium I	TMTC1	2,5	67,85
Endothelium I	VWF	3,22	65,52

<b>Célula</b>	<b>Genes</b>	<b>Z-score</b>	<b>% de expresión</b>
Endothelium II	ADAMTS9	2,24	67,46
Endothelium II	ARGLU1	2,49	51,91
Endothelium II	ARHGAP26	2,69	87,09
Endothelium II	ASAP1	2,69	79,4
Endothelium II	BMPR2	2,54	69,99
Endothelium II	CADPS2	2,52	54,85
Endothelium II	CALCRL	2,64	65,06
Endothelium II	CD9	2,82	53,62
Endothelium II	DENND1A	3,88	51,98
Endothelium II	EMCN	2,98	78,05
Endothelium II	ENG	2,5	88,46
Endothelium II	EPB41L4A	3,18	55,94

Endothelium II	EVA1C	2,55	62,8
Endothelium II	FOXP1	2,11	81,77
Endothelium II	GMDS	3,72	77,2
Endothelium II	GULP1	3,32	58,9
Endothelium II	HIPK2	2,22	65,98
Endothelium II	HMCN1	3,38	54,65
Endothelium II	HSPG2	2,43	66,73
Endothelium II	ITGA9	2,57	50,82
Endothelium II	KMT2E	2,14	50,32
Endothelium II	LDB2	3	96,05
Endothelium II	MYRIP	3,69	62,56
Endothelium II	NOSTRIN	3,54	54,8
Endothelium II	PCDH15	3,86	61,4
Endothelium II	PDE7B	2,8	61,37
Endothelium II	PECAM1	3,11	69,93
Endothelium II	PI3KC2A	2,75	50,95
Endothelium II	PITPNC1	2,52	92,09
Endothelium II	PKHD1L1	3,81	72,28
Endothelium II	PLPP1	2,1	65,17
Endothelium II	POSTN	3,84	52,72
Endothelium II	PRKCH	2,55	54,65
Endothelium II	RALGAPA2	3,07	53,79
Endothelium II	SASH1	2,4	56,49
Endothelium II	SETBP1	2,15	53,58
Endothelium II	SLCO2A1	2,59	53,35
Endothelium II	SPTBN1	2,23	78,07
Endothelium II	ST6GAL1	2,24	62,53
Endothelium II	ST6GALNAC3	2,67	89,55
Endothelium II	TMEM108	3,42	52
Endothelium II	TMEM132C	2,34	65,66
Endothelium II	TMEM2	3,22	58,71
Endothelium II	TMTC1	2,32	73,1
Endothelium II	WWTR1	3,11	58,15

Célula	Genes	Z-score	% de expresión
Adipocyte	CCDC91	2,29	60,04
Adipocyte	EBF1	2,28	97,08
Adipocyte	ACACB	3,28	96,94
Adipocyte	PDE3B	3,32	94,07

Adipocyte	SIK2	3,41	92,39
Adipocyte	FOXO1	2,62	92,13
Adipocyte	GHR	3,78	91
Adipocyte	GBE1	2,43	90,67
Adipocyte	MGST1	2,13	88,95
Adipocyte	GPAM	3,88	88,91
Adipocyte	COL4A2	2,18	88,6
Adipocyte	PPARG	3,72	86,49
Adipocyte	AGBL4	3,09	85,39
Adipocyte	UBE2E2	2,7	84,43
Adipocyte	FRMD4A	2,85	83,53
Adipocyte	MGEA5	3,74	82,14
Adipocyte	BCL2	3,03	81,2
Adipocyte	PLXNA4	3,62	80,84
Adipocyte	ITPR2	3,11	80,04
Adipocyte	PRKAR2B	3,86	80,04
Adipocyte	COL4A1	2,58	79,06
Adipocyte	SAT1	2,98	78,55
Adipocyte	ACSL1	3,58	77,85
Adipocyte	APBB2	2,32	77,43
Adipocyte	LPL	2,58	77,35
Adipocyte	AQP7	3,05	75,12
Adipocyte	MYCBP2	3,19	74,39
Adipocyte	TMEM135	3,38	74,09
Adipocyte	EHBP1	2,45	73,97
Adipocyte	MAPK10	3,32	73,75
Adipocyte	TMEM132C	2,73	73,46
Adipocyte	ITSN1	3,88	73,35
Adipocyte	PDE8B	3,65	72,57
Adipocyte	TRPS1	2,07	71,74
Adipocyte	PTPRS	2,2	71,25
Adipocyte	LIPE	3,87	71,11
Adipocyte	TENM3	3,51	70,33
Adipocyte	CLMP	2,87	69,98
Adipocyte	GPC6	2	69,33
Adipocyte	TLN2	2,75	68,2
Adipocyte	ADH1B	2,44	67,84
Adipocyte	PTEN	2,21	67,76
Adipocyte	LAMA4	3,54	67,61
Adipocyte	SLC7A6	2,57	67,53

Adipocyte	RHOBTB3	2,94	67,52
Adipocyte	FOXP2	2,25	67,01
Adipocyte	SLC16A7	2,14	66,98
Adipocyte	SLC1A3	2,32	66,72
Adipocyte	ASPH	3,55	66,08
Adipocyte	SOX5	3,26	65,6
Adipocyte	TPRG1	3,5	65,34
Adipocyte	ELMOD3	3,83	64,99
Adipocyte	ADIPOQ	3,88	64,56
Adipocyte	TEAD1	2,63	63,91
Adipocyte	CPM	2,13	63,8
Adipocyte	ECHDC2	2,24	63,64
Adipocyte	RTN4	2,52	63,22
Adipocyte	APBB1IP	3,43	63,07
Adipocyte	PCCA	3,19	63,05
Adipocyte	ANGPTL4	3,71	63,04
Adipocyte	PLIN5	3,42	62,43
Adipocyte	IGF1	2,87	62,4
Adipocyte	HOOK2	2,17	62,36
Adipocyte	TNS1	2,44	62,3
Adipocyte	ANO6	3,41	62,09
Adipocyte	ADRBK2	3,66	62,07
Adipocyte	MLXIPL	3,84	61,86
Adipocyte	SOS1	2,82	61,68
Adipocyte	PALMD	2,28	61,61
Adipocyte	OSBPL1A	3,55	61,18
Adipocyte	ACSS2	3,53	61,16
Adipocyte	DHRS3	3,39	60,82
Adipocyte	CTIF	3,55	60,66
Adipocyte	PLIN1	3,88	60,24
Adipocyte	ADIPOR2	2,48	60,13
Adipocyte	MME	3,88	59,93
Adipocyte	SH3KBP1	3,59	59,78
Adipocyte	PCSK5	2,57	59,46
Adipocyte	FASN	3,87	59,4
Adipocyte	ANKRD12	2,3	59,19
Adipocyte	RTN3	3,75	58,77
Adipocyte	ACACA	3,31	58,51
Adipocyte	TNRC6A	2,04	57,47
Adipocyte	TCF7L2	2,11	57,03

Adipocyte	TMEM164	2,99	56,8
Adipocyte	ADRA1A	2,94	56,63
Adipocyte	ACSS3	2,14	56,4
Adipocyte	ROCK2	2,6	56,32
Adipocyte	MDFIC	3,38	56,16
Adipocyte	TRHDE	3,69	56,16
Adipocyte	UVRAG	2,78	55,94
Adipocyte	VKORC1L1	3,79	55,49
Adipocyte	SUMF1	2,4	55,28
Adipocyte	CRLS1	3,64	54,86
Adipocyte	FABP4	3,6	54,72
Adipocyte	SRSF11	2,08	54,55
Adipocyte	SLC39A11	2,32	54,46
Adipocyte	ME1	3,36	54,39
Adipocyte	HIVEP3	2,22	54,29
Adipocyte	LRP1	2,63	54,26
Adipocyte	NCOR1	2,4	54,05
Adipocyte	GYG2	3,88	53,78
Adipocyte	PTPRF	3,86	53,77
Adipocyte	ATXN2	2,2	53,65
Adipocyte	FAM13A	3,26	53,59
Adipocyte	LIMA1	3,12	53,42
Adipocyte	FAM214A	3,43	53,35
Adipocyte	SNX9	2,47	53,23
Adipocyte	BCKDHB	2,93	53,13
Adipocyte	MLLT10	2,34	52,9
Adipocyte	LIMS1	3,09	52,88
Adipocyte	LPIN1	3,75	52,73
Adipocyte	RAB2A	3,05	52,64
Adipocyte	PFKFB3	3,63	52,48
Adipocyte	ELOVL5	3,5	52,45
Adipocyte	ITGA7	3,88	52,44
Adipocyte	SVEP1	2,75	52,04
Adipocyte	DOCK11	3,17	51,55
Adipocyte	USP33	2,98	51,09
Adipocyte	PSMA1	3,5	50,94
Adipocyte	GTF2I	2,52	50,77
Adipocyte	MARC1	3,86	50,72
Adipocyte	SLTM	3,06	50,6
Adipocyte	PBRM1	2,64	50,57

Adipocyte	CLSTN2	2,34	50,49
Adipocyte	BCL6	2,79	50,29
Adipocyte	LDLRAD3	3,2	50,22
Adipocyte	MNAT1	3,07	50,09

<b>Célula</b>	<b>Genes</b>	<b>Z-score</b>	<b>% de expresión</b>
Cytoplasmic Cardiomyocyte II	MYL2	3,44	92,75
Cytoplasmic Cardiomyocyte II	COX7C	3,34	55,68
Cytoplasmic Cardiomyocyte II	TNNC1	3,32	73,21
Cytoplasmic Cardiomyocyte II	MYL3	3,13	54,96
Cytoplasmic Cardiomyocyte II	MB	3,1	88,81
Cytoplasmic Cardiomyocyte II	CRYAB	2,85	70,46
Cytoplasmic Cardiomyocyte II	MT-ND1	2,82	65,19
Cytoplasmic Cardiomyocyte II	MT-ATP6	2,81	80,03
Cytoplasmic Cardiomyocyte II	SLC25A4	2,71	60,07
Cytoplasmic Cardiomyocyte II	MT-CYB	2,38	69,19
Cytoplasmic Cardiomyocyte II	MT-ND4	2,38	64,84
Cytoplasmic Cardiomyocyte II	MT-CO2	2,37	66,64
Cytoplasmic Cardiomyocyte II	DES	2,36	66,47
Cytoplasmic Cardiomyocyte II	TNNI3	2,31	85,8
Cytoplasmic Cardiomyocyte II	MT-ND3	2,22	51,75
Cytoplasmic Cardiomyocyte II	MT-CO3	2,15	80,82
Cytoplasmic Cardiomyocyte II	MT-ND2	2,15	54,46
Cytoplasmic Cardiomyocyte II	MYH7	2,13	76,23
Cytoplasmic Cardiomyocyte II	ACTC1	2,07	82,06

<b>Célula</b>	<b>Genes</b>	<b>Z-score</b>	<b>% de expresión</b>
Vascular Smooth Muscle	ITGA8	3,88	74,49
Vascular Smooth Muscle	MYH10	3,8	52,13
Vascular Smooth Muscle	MYH11	3,79	80,99
Vascular Smooth Muscle	LMOD1	3,68	63,97
Vascular Smooth Muscle	ACTA2	3,65	74,63
Vascular Smooth Muscle	CNTN4	3,52	65,07
Vascular Smooth Muscle	PDZRN4	3,51	51,43
Vascular Smooth Muscle	PPP1R12A	3,39	60,85
Vascular Smooth Muscle	KCNAB1	3,29	75,73
Vascular Smooth Muscle	MYO1D	3,27	66,62
Vascular Smooth Muscle	SDK1	2,98	58,08
Vascular Smooth Muscle	ETV6	2,93	56,43

Vascular Smooth Muscle	FN1	2,67	56,06
Vascular Smooth Muscle	NBEAL1	2,6	63,31
Vascular Smooth Muscle	FRY	2,59	66,83
Vascular Smooth Muscle	KALRN	2,57	69,48
Vascular Smooth Muscle	SLIT3	2,47	56,6
Vascular Smooth Muscle	RBPM5	2,32	85,12
Vascular Smooth Muscle	LPP	2,29	97,23
Vascular Smooth Muscle	ARHGAP10	2,23	73,99
Vascular Smooth Muscle	KIF13A	2,2	56,74
Vascular Smooth Muscle	MTHFD1L	2,16	59,76
Vascular Smooth Muscle	MSRB3	2,13	70,3
Vascular Smooth Muscle	RASAL2	2,12	78,15
Vascular Smooth Muscle	SYNPO2	2,11	75,66
Vascular Smooth Muscle	KLF12	2,06	52,2

<b>Célula</b>	<b>Genes</b>	<b>Z-score</b>	<b>% de expresión</b>
Fibroblast III	ACSL4	3,88	51,22
Fibroblast III	BANP	3,78	50,47
Fibroblast III	PGAP1	3,72	82,69
Fibroblast III	GFPT2	3,58	78,57
Fibroblast III	SPSB1	3,58	55
Fibroblast III	DPYSL3	3,56	57,2
Fibroblast III	CHD1	3,55	50,93
Fibroblast III	MT2A	3,55	66,3
Fibroblast III	ATP1B3	3,42	92,12
Fibroblast III	NAMPT	3,34	79,56
Fibroblast III	FGFR1	3,3	65,08
Fibroblast III	CRISPLD2	3,28	89,18
Fibroblast III	CMSS1	3,12	63,22
Fibroblast III	PHLDB2	3,1	65,91
Fibroblast III	BACH2	2,99	56,47
Fibroblast III	AXL	2,94	67,02
Fibroblast III	ESYT2	2,91	55,59
Fibroblast III	SLC2A13	2,87	73,06
Fibroblast III	AKAP12	2,85	78,75
Fibroblast III	CREB5	2,71	66,93
Fibroblast III	VCAN	2,66	77,34
Fibroblast III	THBS1	2,65	50,81

Fibroblast III	ATP13A3	2,62	56,3
Fibroblast III	EPB41L3	2,61	55,52
Fibroblast III	MARCH3	2,61	52,69
Fibroblast III	STAT3	2,6	64,44
Fibroblast III	PHF20	2,55	55,75
Fibroblast III	GLIS3	2,49	75,64
Fibroblast III	SMAD3	2,42	52,06
Fibroblast III	TBX20	2,37	57,27
Fibroblast III	ADGRD1	2,36	54,71
Fibroblast III	ELL2	2,34	85,85
Fibroblast III	PLPP3	2,33	63,27
Fibroblast III	KAZN	2,29	74,02
Fibroblast III	COL4A4	2,19	54,71
Fibroblast III	SIK3	2,19	80,24
Fibroblast III	SPOCK1	2,19	65,1
Fibroblast III	ARID1B	2,16	78,79
Fibroblast III	DDR2	2,11	53,19
Fibroblast III	DCLK1	2,1	77,57
Fibroblast III	ABI3BP	2,09	58,15
Fibroblast III	CFH	2,08	55,93
Fibroblast III	BNC2	2,05	68,33
Fibroblast III	EGFR	2,05	55,07
Fibroblast III	MTHFD1L	2,04	60,28
Fibroblast III	ABTB2	2	50,32
Fibroblast III	MKL1	2	58,92
Fibroblast III	UGGT2	2	66,55

<b>Célula</b>	<b>Genes</b>	<b>Z-score</b>	<b>% de expresión</b>
Ventricular Cardiomyocyte III	ACTA1	3,45	54,96
Ventricular Cardiomyocyte III	NRAP	3,21	73,49
Ventricular Cardiomyocyte III	ARHGEF12	3,19	67,11
Ventricular Cardiomyocyte III	DUSP27	3,19	53,22
Ventricular Cardiomyocyte III	ABHD2	3,04	62,84
Ventricular Cardiomyocyte III	GPAT3	2,93	55,36
Ventricular Cardiomyocyte III	ANKRD1	2,72	89,95
Ventricular Cardiomyocyte III	STOX2	2,69	51,29
Ventricular Cardiomyocyte III	MYPN	2,67	74,87
Ventricular Cardiomyocyte III	FNDC3A	2,55	53,37
Ventricular Cardiomyocyte III	CLIC5	2,44	56,09

Ventricular Cardiomyocyte III	MYO18B	2,44	89,89
Ventricular Cardiomyocyte III	ACTN2	2,43	86,62
Ventricular Cardiomyocyte III	FHL1	2,43	50,07
Ventricular Cardiomyocyte III	PDK4	2,38	84,19
Ventricular Cardiomyocyte III	CASQ2	2,37	52,03
Ventricular Cardiomyocyte III	MYOM2	2,37	82,41
Ventricular Cardiomyocyte III	C15orf41	2,35	75,42
Ventricular Cardiomyocyte III	SLMAP	2,34	66,67
Ventricular Cardiomyocyte III	ACTN4	2,28	47,52
Ventricular Cardiomyocyte III	PHACTR1	2,26	78,18
Ventricular Cardiomyocyte III	TANC1	2,24	66,75
Ventricular Cardiomyocyte III	FAM46A	2,23	56,21
Ventricular Cardiomyocyte III	PDLIM3	2,23	54,6
Ventricular Cardiomyocyte III	LPL	2,2	64,99
Ventricular Cardiomyocyte III	OBSCN	2,2	67,01
Ventricular Cardiomyocyte III	SVIL	2,16	85,89
Ventricular Cardiomyocyte III	RNF115	2,15	50,05
Ventricular Cardiomyocyte III	GTF2IRD1	2,13	52,6
Ventricular Cardiomyocyte III	ELL2	2,11	77,06
Ventricular Cardiomyocyte III	RNF150	2,08	62,14
Ventricular Cardiomyocyte III	AKAP13	2,07	93,41
Ventricular Cardiomyocyte III	C9orf3	2,05	68,37
Ventricular Cardiomyocyte III	WBSCR17	2,04	65,97
Ventricular Cardiomyocyte III	LARGE	2,02	91,59
Ventricular Cardiomyocyte III	MYOM1	2,01	94,63
Ventricular Cardiomyocyte III	ROR1	2,01	66,41

<b>Célula</b>	<b>Genes</b>	<b>Z-score</b>	<b>% de expresión</b>
Neuronal	NRXN1	3,88	82,4
Neuronal	NRXN3	3,74	76,53
Neuronal	CADM2	3,35	67,47
Neuronal	ADGRB3	2,03	66,58
Neuronal	SCN7A	2,9	61,48
Neuronal	NCAM2	2,56	60,14
Neuronal	XKR4	3,88	57,08

<b>Célula</b>	<b>Genes</b>	<b>Z-score</b>	<b>% de expresión</b>
Lymphocyte	SKAP1	3,88	55,29
Lymphocyte	SYTL3	3,81	50,7

Lymphocyte	PARP8	3,77	60,61
Lymphocyte	PTPRC	3,54	55,82
Lymphocyte	CCND3	3,47	65,2
Lymphocyte	ARHGAP15	3,29	64,54
Lymphocyte	ANKRD44	2,57	52,5
Lymphocyte	B2M	2,42	57,82

Anexo 2. Proteínas de la red de interacción con su respectivo grado de centralidad y célula a la que pertenecen.

	<b>Proteínas</b>	<b>Grado de Centralidad</b>	<b>Célula</b>
1	PI3KR1	39	Ventricular Cardiomyocyte I
2	ATG7	31	Macrophage
3	FN1	31	Vascular Smooth Muscle
4	EGFR	28	Fibroblast III
5	ACTN2	26	Ventricular Cardiomyocyte III
6	WWP1	26	Ventricular Cardiomyocyte I
7	VCL	26	Ventricular Cardiomyocyte I
8	UBE2D2	25	Ventricular Cardiomyocyte I
9	SOS1	25	Adipocyte
10	NCOA2	24	Ventricular Cardiomyocyte I
11	ITGAV	23	Ventricular Cardiomyocyte I
12	RNF111	23	Ventricular Cardiomyocyte I
13	FBXO40	22	Ventricular Cardiomyocyte I
14	FBXW7	22	Ventricular Cardiomyocyte I
15	ASB15	22	Ventricular Cardiomyocyte I
16	VWF	22	Endothelium I
17	FBXL20	22	Ventricular Cardiomyocyte I
18	PPARGC1A	22	Atrial Cardiomyocyte
19	FBXO32	22	Ventricular Cardiomyocyte I
20	SPSB1	22	Fibroblast III
21	LMO7	22	Ventricular Cardiomyocyte I
22	HERC2	21	Ventricular Cardiomyocyte I
23	PARK2	21	Ventricular Cardiomyocyte I
24	UBE2R2	20	Ventricular Cardiomyocyte I
25	TPM3	20	Atrial Cardiomyocyte
26	HERC1	20	Ventricular Cardiomyocyte I
27	NCOR1	20	Adipocyte
28	RNF115	20	Ventricular Cardiomyocyte III
29	ARIH2	20	Ventricular Cardiomyocyte I
30	UBR2	20	Ventricular Cardiomyocyte I
31	UBE2H	20	Ventricular Cardiomyocyte I
32	HECTD1	20	Ventricular Cardiomyocyte I
33	UBE2E2	20	Adipocyte
34	TPM2	18	Ventricular Cardiomyocyte I
35	ACTA1	18	Ventricular Cardiomyocyte III
36	MYL2	18	Cytoplasmic Cardiomyocyte II
37	RHOT1	18	Ventricular Cardiomyocyte I
38	AKAP9	18	Ventricular Cardiomyocyte I

---

39	IGF1	17	Adipocyte
40	NCOA3	16	Endothelium I
41	ACTN4	16	Atrial Cardiomyocyte/ Ventricular Cardiomyocyte III
42	CTNNA1	15	Ventricular Cardiomyocyte I
43	THBS1	15	Fibroblast III
44	PI3KC2A	15	Endothelium II
45	PPARA	15	Ventricular Cardiomyocyte I
46	PPP2R5C	14	Ventricular Cardiomyocyte I
47	LPL	14	Adipocyte/ Ventricular Cardiomyocyte III
48	CD36	14	Ventricular Cardiomyocyte I
49	PTEN	14	Pericyte/ Adipocyte
50	RAF1	14	Ventricular Cardiomyocyte I
51	MYL3	14	Cytoplasmic Cardiomyocyte II
52	FABP4	14	Adipocyte
53	SH3KBP1	14	Adipocyte
54	MYH6	13	Atrial Cardiomyocyte
55	THRAP3	13	Ventricular Cardiomyocyte I
56	PPARG	13	Adipocyte
57	ADIPOQ	13	Adipocyte
58	BRAF	13	Ventricular Cardiomyocyte I
59	CHRM2	13	Ventricular Cardiomyocyte I
60	ITSN1	12	Adipocyte
61	HSPG2	12	Endothelium II
62	EPS15	12	Ventricular Cardiomyocyte I
63	APBB1IP	12	Adipocyte
64	CDH2	12	Ventricular Cardiomyocyte I
65	MYH11	12	Vascular Smooth Muscle
66	DYNC1H1	12	Ventricular Cardiomyocyte I
67	VCAN	12	Fibroblast III
68	AP2A2	12	Macrophage
69	LAMC1	12	Fibroblast II
70	MYL4	12	Atrial Cardiomyocyte/ Cytoplasmic Cardiomyocyte I
71	SNX9	11	Adipocyte
72	F8	11	Endothelium I
73	TCAP	11	Cytoplasmic Cardiomyocyte I
74	EPN2	11	Ventricular Cardiomyocyte I
75	TNNI3	11	Cytoplasmic Cardiomyocyte II

---

---

76	COMMD10	11	Ventricular Cardiomyocyte I
77	HIP1	11	Pericyte
78	PRKAR2B	11	Adipocyte
79	QKI	11	Ventricular Cardiomyocyte I
80	COMMD1	11	Ventricular Cardiomyocyte I
81	EPS15L1	11	Ventricular Cardiomyocyte I
82	MARK3	11	Ventricular Cardiomyocyte I
83	TRAK1	11	Ventricular Cardiomyocyte I
84	AAK1	11	Ventricular Cardiomyocyte I
85	TNNC1	10	Cytoplasmic Cardiomyocyte II
86	FBN1	10	Fibroblast II
87	STAT3	10	Fibroblast III
88	DES	10	Cytoplasmic Cardiomyocyte II
89	F13A1	10	Macrophage
90	DCN	10	Fibroblastos I/ Fibroblast II
91	MYH10	10	Vascular Smooth Muscle
92	CLASP1	10	Ventricular Cardiomyocyte I
93	SPTBN1	10	Endothelium II
94	LPAR1	10	Fibroblast II
95	PAFAH1B1	9	Ventricular Cardiomyocyte I
96	MYL7	9	Atrial Cardiomyocyte/ Cytoplasmic Cardiomyocyte I
97	ROCK2	9	Adipocyte
98	ROBO1	9	Fibroblast II
99	ANGPTL4	9	Adipocyte
100	NHLRC2	9	Ventricular Cardiomyocyte I
101	NCAM1	9	Ventricular Cardiomyocyte I
102	CFD	9	Fibroblast II
103	MT-CO2	9	Cytoplasmic Cardiomyocyte II
104	PDGFRB	9	Pericyte
105	EBF1	8	Adipocyte
106	ACTA2	8	Vascular Smooth Muscle
107	MYH7	8	Cytoplasmic Cardiomyocyte II
108	ACTC1	8	Cytoplasmic Cardiomyocyte II
109	MT-CO3	8	Cytoplasmic Cardiomyocyte I/ Cytoplasmic Cardiomyocyte II
110	MT-CYB	8	Cytoplasmic Cardiomyocyte I/ Cytoplasmic Cardiomyocyte II
111	PLIN1	8	Adipocyte

---

---

112	ANK2	8	Ventricular Cardiomyocyte I
113	IGF1R	8	Atrial Cardiomyocyte
114	FGFR1	8	Fibroblast III
115	CSNK1E	8	Ventricular Cardiomyocyte I
116	PRKAA2	8	Ventricular Cardiomyocyte I
117	GATA4	7	Ventricular Cardiomyocyte I
118	LMOD1	7	Vascular Smooth Muscle
119	LTBP1	7	Atrial Cardiomyocyte
120	PRKAG2	7	Atrial Cardiomyocyte
121	MT-ND1	7	Cytoplasmic Cardiomyocyte II
122	TNRC6A	7	Ventricular Cardiomyocyte I/ Adipocyte
123	MT-ND4	7	Cytoplasmic Cardiomyocyte II
124	COL4A2	7	Adipocyte
125	COL4A1	7	Adipocyte
126	SMAD3	7	Fibroblast II/ Fibroblast III
127	PLD1	7	Ventricular Cardiomyocyte I
128	GAB1	7	Ventricular Cardiomyocyte I
129	MT-ND2	7	Cytoplasmic Cardiomyocyte I/ Cytoplasmic Cardiomyocyte II
130	TNS1	7	Adipocyte
131	COL4A4	7	Fibroblast II/ Fibroblast III
132	B2M	7	Lymphocyte
133	MT-ND3	7	Cytoplasmic Cardiomyocyte II
134	MT-ATP6	7	Cytoplasmic Cardiomyocyte II
135	TNRC6B	7	Ventricular Cardiomyocyte I
136	USO1	7	Ventricular Cardiomyocyte I
137	CALD1	7	Atrial Cardiomyocyte
138	COL6A3	7	Fibroblast II
139	GPC5	6	Atrial Cardiomyocyte
140	GPC6	6	Adipocyte
141	LAMA4	6	Adipocyte
142	ADRA1A	6	Ventricular Cardiomyocyte I/ Adipocyte
143	PSMA1	6	Adipocyte
144	PPP1R12A	6	Vascular Smooth Muscle
145	ATP11A	6	Ventricular Cardiomyocyte I
146	NPAS2	6	Ventricular Cardiomyocyte I
147	PTPRB	6	Endothelium I
148	SLIT2	6	Fibroblast II

---

---

149	ANO6	6	Adipocyte
150	KTN1	6	Ventricular Cardiomyocyte I
151	CLASP2	6	Ventricular Cardiomyocyte I
152	MEF2A	6	Ventricular Cardiomyocyte I
153	PIP5K1B	6	Ventricular Cardiomyocyte I
154	INSR	6	Ventricular Cardiomyocyte I
155	RBPJ	6	Macrophage
156	LRP1	6	Adipocyte
157	GBF1	6	Ventricular Cardiomyocyte I
158	WWTR1	6	Endothelium II
159	COL8A1	5	Fibroblast II
160	ITPR2	5	Adipocyte
161	FOXO1	5	Adipocyte
162	GNAQ	5	Macrophage
163	PLCB4	5	Ventricular Cardiomyocyte I
164	GSK3B	5	Ventricular Cardiomyocyte I
165	ERBB4	5	Atrial Cardiomyocyte
166	PPARGC1B	5	Ventricular Cardiomyocyte I
167	PECAM1	5	Endothelium II
168	NPPA	5	Atrial Cardiomyocyte/ Cytoplasmic Cardiomyocyte I
169	ADCY5	5	Ventricular Cardiomyocyte I
170	NRXN3	5	Neuronal
171	P4HA1	5	Ventricular Cardiomyocyte I
172	XYLT1	5	Atrial Cardiomyocyte
173	PPP1R12B	5	Ventricular Cardiomyocyte I
174	ACSS2	5	Adipocyte
175	COG5	5	Ventricular Cardiomyocyte I
176	LCLAT1	5	Ventricular Cardiomyocyte I
177	NTN1	5	Atrial Cardiomyocyte
178	MLXIPL	5	Adipocyte
179	PCM1	5	Ventricular Cardiomyocyte I
180	PRKCE	5	Ventricular Cardiomyocyte I
181	NRXN1	5	Neuronal
182	ADK	5	Ventricular Cardiomyocyte I
183	FHL2	5	Ventricular Cardiomyocyte I/ Ventricular Cardiomyocyte II
184	EPB41L3	4	Fibroblast III
185	NLGN1	4	Ventricular Cardiomyocyte I
186	CCND3	4	Lymphocyte

---

---

187	ZMYM2	4	Ventricular Cardiomyocyte I
188	ACACA	4	Adipocyte
189	GSN	4	Fibroblast II
190	SRSF11	4	Adipocyte
191	LRRFIP1	4	Ventricular Cardiomyocyte I
192	HIVEP3	4	Ventricular Cardiomyocyte I/ Adipocyte
193	CAMK2D	4	Ventricular Cardiomyocyte I
194	HADHB	4	Ventricular Cardiomyocyte I
195	BCL6	4	Adipocyte
196	HDAC9	4	Ventricular Cardiomyocyte I
197	ADIPOR2	4	Adipocyte
198	PCCA	4	Adipocyte
199	ME1	4	Adipocyte
200	RAB7A	4	Ventricular Cardiomyocyte I
201	SLC11A1	4	Macrophage
202	KALRN	4	Vascular Smooth Muscle
203	EPAS1	4	Endothelium I
204	FASN	4	Adipocyte
205	PLPP3	4	Fibroblast III
206	FLT1	3	Endothelium I
207	ITGA9	3	Endothelium II
208	MEIS1	3	Ventricular Cardiomyocyte I
209	ADAMTS9	3	Pericyte/ Endothelium II
210	INPP4B	3	Ventricular Cardiomyocyte I
211	RB1CC1	3	Ventricular Cardiomyocyte I
212	GAB2	3	Fibroblast II
213	AKAP13	3	Ventricular Cardiomyocyte III
214	TBX5	3	Atrial Cardiomyocyte
215	SLIT3	3	Vascular Smooth Muscle
216	SEMA5A	3	Ventricular Cardiomyocyte I
217	TIAM2	3	Ventricular Cardiomyocyte I
218	HOMER1	3	Ventricular Cardiomyocyte I
219	NNMT	3	Fibroblast II
220	KMT2E	3	Endothelium II
221	BMPR2	3	Endothelium II
222	CDH13	3	Ventricular Cardiomyocyte I
223	ACACB	3	Adipocyte
224	CHD1	3	Fibroblast III
225	PTPRC	3	Lymphocyte

---

---

226	KIF21A	3	Ventricular Cardiomyocyte I
227	BCL2	3	Adipocyte
228	COX7C	3	Cytoplasmic Cardiomyocyte II
229	NID1	3	Fibroblast II
230	BCKDHB	3	Adipocyte
231	ACSL1	3	Adipocyte
232	ARHGEF12	3	Ventricular Cardiomyocyte III
233	THSD4	3	Ventricular Cardiomyocyte I
234	EPS8	3	Pericyte
235	TCF7L2	2	Adipocyte
236	OSBPL1A	2	Adipocyte
237	ELN	2	Fibroblast II
238	ITGA8	2	Vascular Smooth Muscle
239	LRRTM3	2	Ventricular Cardiomyocyte I
240	TLN2	2	Adipocyte
241	LIMS1	2	Adipocyte
242	ANKRD1	2	Ventricular Cardiomyocyte III
243	MYLK3	2	Ventricular Cardiomyocyte I
244	LIPE	2	Adipocyte
245	RGL1	2	Ventricular Cardiomyocyte I
246	SLC25A4	2	Cytoplasmic Cardiomyocyte II
247	TXNRD1	2	Fibroblast II
248	RAB31	2	Macrophage
249	DLC1	2	Pericyte
250	ITGA7	2	Adipocyte
251	ELAVL1	2	Ventricular Cardiomyocyte I
252	CSGALNACT1	2	Ventricular Cardiomyocyte I
253	MT2A	2	Fibroblast III
254	CAP2	2	Ventricular Cardiomyocyte I
255	SCN7A	2	Neuronal
256	MAP1B	2	Pericyte
257	GPI	2	Ventricular Cardiomyocyte I
258	MAP3K5	2	Ventricular Cardiomyocyte I
259	PPFIBP1	2	Ventricular Cardiomyocyte I
260	ACADVL	2	Ventricular Cardiomyocyte I
261	PPP3CC	2	Ventricular Cardiomyocyte I
262	DPYSL3	2	Fibroblast III
263	TRAPPC9	2	Ventricular Cardiomyocyte I
264	ETFDH	2	Ventricular Cardiomyocyte I
265	GHR	2	Adipocyte

---

---

266	PTPRF	2	Adipocyte
267	RBMX	2	Ventricular Cardiomyocyte I
268	GPAT3	2	Ventricular Cardiomyocyte III
269	CHPT1	2	Ventricular Cardiomyocyte I
270	ACSS3	2	Ventricular Cardiomyocyte I/ Adipocyte
271	MYO18B	2	Atrial Cardiomyocyte/ Ventricular Cardiomyocyte III
272	ASAH1	2	Ventricular Cardiomyocyte I
273	HIPK2	2	Endothelium II
274	DPF3	2	Ventricular Cardiomyocyte I
275	SCN5A	2	Ventricular Cardiomyocyte I
276	MFAP5	2	Fibroblast II
277	DCAF6	2	Ventricular Cardiomyocyte I
278	HADHA	2	Ventricular Cardiomyocyte I
279	GPAM	2	Adipocyte
280	NAMPT	2	Fibroblast III
281	TJP1	2	Ventricular Cardiomyocyte I
282	RAB2A	2	Adipocyte
283	TRDN	2	Atrial Cardiomyocyte
284	ENG	2	Endothelium I/ Endothelium II
285	MYH7B	2	Ventricular Cardiomyocyte I
286	KIF1B	2	Ventricular Cardiomyocyte I
287	TNIK	2	Ventricular Cardiomyocyte I
288	PLXNA4	1	Adipocyte
289	PLPP1	1	Endothelium II
290	CHCHD3	1	Ventricular Cardiomyocyte I
291	PPP2R3A	1	Ventricular Cardiomyocyte I
292	KANK1	1	Ventricular Cardiomyocyte I
293	MNAT1	1	Adipocyte
294	PNISR	1	Ventricular Cardiomyocyte I
295	PDE7B	1	Endothelium II
296	CHN2	1	Ventricular Cardiomyocyte I
297	ARHGAP15	1	Lymphocyte
298	TEAD1	1	Adipocyte
299	PARVB	1	Ventricular Cardiomyocyte I
300	CAST	1	Ventricular Cardiomyocyte I
301	ARHGAP5	1	Ventricular Cardiomyocyte I
302	FAM13A	1	Adipocyte
303	ABLIM1	1	Ventricular Cardiomyocyte I

---

---

304	PTPRS	1	Adipocyte
305	ADRBK2	1	Adipocyte
306	CADM1	1	Ventricular Cardiomyocyte I
307	FAM13B	1	Ventricular Cardiomyocyte I
308	ROR1	1	Atrial Cardiomyocyte/ Ventricular Cardiomyocyte III
309	PDE7A	1	Ventricular Cardiomyocyte I
310	CALCRL	1	Endothelium II
311	MITF	1	Ventricular Cardiomyocyte I
312	BRE	1	Ventricular Cardiomyocyte I
313	PRKCH	1	Endothelium II
314	UNC5C	1	Fibroblast II
315	AXL	1	Fibroblast III
316	CASQ2	1	Ventricular Cardiomyocyte III
317	PTPRK	1	Ventricular Cardiomyocyte I
318	ACSL4	1	Fibroblast III
319	RICTOR	1	Ventricular Cardiomyocyte I
320	ARGLU1	1	Endothelium II
321	PDE8B	1	Adipocyte
322	GFPT2	1	Fibroblast III
323	PGM5	1	Atrial Cardiomyocyte
324	NR3C2	1	Ventricular Cardiomyocyte I
325	ETFA	1	Ventricular Cardiomyocyte I
326	MAN1A1	1	Macrophage
327	PDE3B	1	Adipocyte
328	USP33	1	Adipocyte
329	ASPH	1	Adipocyte
330	TBX20	1	Fibroblast II/ Fibroblast III
331	PBRM1	1	Adipocyte
332	STAT4	1	Atrial Cardiomyocyte
333	OGDH	1	Ventricular Cardiomyocyte I
334	BPMS	1	Vascular Smooth Muscle
335	FMN1	1	Macrophage
336	DDX17	1	Ventricular Cardiomyocyte I
337	CRLS1	1	Adipocyte
338	ARID1B	1	Fibroblast III
339	ARHGAP10	1	Vascular Smooth Muscle
340	PCSK5	1	Adipocyte
341	UBE4B	1	Ventricular Cardiomyocyte I
342	ACYP2	1	Ventricular Cardiomyocyte I

---

---

343	PDE1C	1	Ventricular Cardiomyocyte I
344	ARHGAP26	1	Endothelium II
345	LPIN1	1	Adipocyte
346	MKL1	1	Fibroblast III
347	SAT1	1	Adipocyte
348	FGD4	1	Ventricular Cardiomyocyte I
349	MTSS1	1	Macrophage
350	PHF21A	1	Ventricular Cardiomyocyte I
351	MYO1F	1	Macrophage
352	MAST2	1	Ventricular Cardiomyocyte I
353	OBSCN	1	Ventricular Cardiomyocyte I/ Ventricular Cardiomyocyte III
354	LIMA1	1	Adipocyte
355	USP13	1	Ventricular Cardiomyocyte I
356	MEIS2	1	Ventricular Cardiomyocyte I
357	SLC25A12	1	Ventricular Cardiomyocyte I
358	ESRRG	1	Ventricular Cardiomyocyte I
359	DOCK4	1	Macrophage
360	THRB	1	Ventricular Cardiomyocyte I
361	CRADD	1	Ventricular Cardiomyocyte I
362	PPM1K	1	Ventricular Cardiomyocyte I
363	MYOZ2	1	Ventricular Cardiomyocyte I
364	FHL1	1	Ventricular Cardiomyocyte III
365	ZNF638	1	Ventricular Cardiomyocyte I
366	PHACTR1	1	Ventricular Cardiomyocyte I/ Ventricular Cardiomyocyte III

---