



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA

UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE
VALÈNCIA
&

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN
SANITARIA LA FE - CIBERCV

ESTUDIO DEL PAPEL FISIOPATOLÓGICO DEL COLÁGENO EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA. IMPLICACIONES EN EL REMODELADO VENTRICULAR.

TESIS DOCTORAL
PRESENTADA POR:

CAROLINA GIL CAYUELA

DIRIGIDA POR:

Jose Miguel Rivera Otero
Manuel Portolés Sanz
Esther Roselló Lletí

VALENCIA, SEPTIEMBRE 2018

RESUMEN

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome multifactorial resultado de una compleja red de alteraciones estructurales, funcionales y moleculares que conducen a la progresión de la disfunción ventricular. La IC es denominador común de la mayoría de cardiopatías y su complejidad da lugar a diagnósticos y tratamientos imprecisos que comportan el aumento progresivo de su prevalencia, morbimortalidad y coste sanitario. Es por ello que existe la necesidad de desarrollar nuevas estrategias, a través de la investigación básica y clínica, que permitan diagnósticos más precisos y tratamientos más eficaces que las terapias actuales. Dicha compleja red de alteraciones en la morfología, composición e interacciones entre los distintos componentes del corazón se conoce como remodelado cardiaco. Histopatológicamente, el remodelado se caracteriza por proliferación y migración celular, fibrosis cardiaca, hipertrofia de cardiomiocitos y por muerte celular necrótica y apoptótica. Subyacente a estos procesos podemos encontrar, entre otros, alteraciones del metabolismo del colágeno que pueden conducir a rigidez ventricular y/o debilitamiento de las uniones estructurales y dilatación cardiaca, cuya progresión producirá disfunción ventricular e IC.

El principal objetivo de esta tesis es estudiar la fibrosis miocárdica y el remodelado cardiaco en pacientes con IC (miocardiopatía isquémica, MCI; y miocardiopatía dilatada, MCD) a través del análisis de expresión de las moléculas de colágeno, así como investigar la relevancia de las posibles alteraciones de su expresión mediante el

estudio de las relaciones con distintos marcadores moleculares del proceso de remodelado y con parámetros de disfunción ventricular.

Los resultados obtenidos muestran un aumento en la expresión de colágenos fibrilares y no fibrilares en ambas cardiomiopatías, destacando el porcentaje de genes codificantes de colágenos no fibrilares que se encuentran alterados y que no habían sido descritos en la IC hasta ahora. Los cambios en la expresión de algunos de estos colágenos fueron validados por *PCR* cuantitativa en tiempo real y, mediante *western blot*, se determinó que la alteración en la expresión se mantenía a nivel proteico.

En cuanto al estudio de la relación entre los cambios de la expresión de estos genes con parámetros de función y remodelado ventricular, así como con marcadores de fibrosis, hipertrofia y apoptosis por ser los principales procesos que subyacen al remodelado cardiaco, observamos que, en la MCI, la sobre-expresión de *COL4A5* y *COL16A1* está relacionada significativamente con la fracción de acortamiento y con los diámetros tele-sistólico y tele-diastólico del ventrículo izquierdo, respectivamente; mientras que, en la MCD, la sobre-expresión de *COL8A1* se relaciona con el índice de masa ventricular izquierdo. Además, encontramos relaciones significativas entre la alteración de estos colágenos y los marcadores moleculares de los principales procesos biológicos que tienen lugar durante el remodelado ventricular.

En definitiva, estos resultados confirman la hipótesis de la existencia de una alteración en la expresión de los genes que codifican colágenos fibrilares y no fibrilares que podría estar participando de forma crucial

en el desarrollo de remodelado cardiaco, proporcionando nuevas dianas para futuras investigaciones que permitan dilucidar el papel de estos colágenos y ofrecer nuevas opciones terapéuticas para las personas que padecen IC.