

Resumen

Tesis: “The use of human induced pluripotent stem cell-derived atrial cardiomyocytes for studying arrhythmia mechanisms”

Doctorando: Marilù Casini.

Directores de tesis: Pilar Sepúlveda Sanchis, Imelda Ontoria Oviedo y Andreu Climent.

Cada año, cientos de miles de nuevos casos en todo el mundo son diagnosticados con fibrilación auricular, estimándose que aproximadamente 33.5 millones de personas viven con esta compleja enfermedad.

Recientes estudios ponen de manifiesto que la fibrilación auricular es una enfermedad multifacética y progresiva. Por lo tanto, se requiere el desarrollo de nuevos modelos experimentales que recapitulen los complejos mecanismos que la provocan.

Por esta razón, uno de los objetivos de esta tesis ha sido el de profundizar en los mecanismos que ocurren durante el remodelado cardíaco de la fibrilación auricular desde un punto de vista electrofisiológico, estructural e inmunológico. Para ellos se ha generado un modelo in vitro de cardiomiocitos atriales derivados de células madre pluripotentes inducidas humanas (hiPSC-aCM). En dicho modelo se han recapitulado los mecanismos de reentrada, y se han observado alteraciones genéticas directamente correlacionadas con los cambios electrofisiológicos, estructurales e inmunológicos similares a los observados en pacientes con fibrilación auricular. Todo ello pone de manifiesto el valor de dicho modelo para estudiar los mecanismos relacionados con la iniciación de los procesos arritmogénicos.

Además, en paralelo se exploraron enfoques optogenéticos innovadores para la perturbación del potencial de acción en hiPSC-aCM, cuyos resultados demostraron su posible uso para la terminación de la arritmia.

Teniendo todo en cuenta, la realización de esta tesis de doctorado ha contribuido significativamente al desarrollo y validación de un nuevo modelo in vitro de fibrilación auricular con cardiomiocitos auriculares humanos, proporcionando una base sólida para futuras mejoras en los objetivos terapéuticos y en el desarrollo/cribado de nuevos fármacos para el tratamiento de la enfermedad.