

TÍTULO TESIS: BASES GENÓMICAS Y CELULARES DE LA CONTRACCIÓN VENTRICULAR. PAPEL DEL RETÍCULO ENDOPLÁSMICO Y LOS CANALES IÓNICOS EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA HUMANA

DOCTORANDA: ANA ORTEGA GUTIÉRREZ

RESUM:

La insuficiència cardíaca és una síndrome multifactorial que s'acompanya d'alteracions en la funció ventricular i dilatació de les cambres cardíques, a més de ser causa d'augment de morbiditat, mortalitat i cost sanitari. Les miocardiopaties dilatada i isquèmica són causes molt freqüents d'esta síndrome. A pesar dels avanços que s'han produït en el tractament de la insuficiència cardíaca, el pronòstic no ha millorat significativament en els últims anys. És per això que hi ha una necessitat de desenvolupar noves estratègies per al seu tractament, donada l'eficàcia limitada de les teràpies actuals.

Esta síndrome s'associa amb alteracions en la contracció del cor. El reticle endoplàsmic és el principal magatzem de calci intracel·lular necessari per a l'inici del procés de contracció del cor. D'altra banda, els canals iònics regulen la contracció del múscul cardíac i són responsables dels corrents d'ions que determinen i influïxen sobre el potencial d'acció cardíac.

En esta Tesi ens plantegarem estudiar, en un grup de pacients amb insuficiència cardíaca, els canvis existents en les proteïnes que conformen l'estructura i participen en la resposta a estrés del reticle endoplàsmic, així com analitzar l'expressió gènica de canals iònics

cardíacs i relacionar estes alteracions amb la disfunció ventricular dels pacients.

Els nostres resultats mostren la presència d'alteracions en la majoria de proteïnes estructurals i de resposta a estrés del reticle endoplàsmic, sent la proteïna estructural RRBP1 la que presenta relacions significatives amb la disfunció cardíaca dels pacients i també amb la proteïna d'estrés XBP1. Aixó evidencia una dependència específica entre estructura i estrés d'este orgànul i una influència d'estes alteracions estructurals sobre la funció ventricular dels pacients. A més, mostrem diferents canvis d'expressió en un gran nombre de canals iònics cardíacs per mitjà de microarrays i sequenciació d'ARN. D'estos canals, trobem que els nivells reduïts de *CACNG8* es relacionen amb una millora en la funció i els nivells augmentats de *KCNJ2* i *KCNN3* es relacionen amb una major disfunció ventricular en la miocardiopatia dilatada. En el cas d'estes alteracions en la miocardiopatia isquèmica, els nivells reduïts del canal *TRPM7* afavorixen una millora de la funció del ventricle esquerre. L'expressió gènica diferencial d'esta categoria en ambdós miocardiopaties, podria explicar les alteracions en els diferents corrents iònics que afecten el procés de contracció del miocardi en la insuficiència cardíaca.

En conclusió, demostrem la presència d'alteracions en dos components clau per a la contracció del miocardi que poden proporcionar noves bases per al seu estudi i regulació com a diana de possibles tractaments per a la millora de l'alteració en la contractilitat del cor en pacients amb insuficiència cardíaca.