

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

**DOCTORANDO: ANA ORTEGA GUTIÉRREZ**

## **RESUMEN:**

La insuficiencia cardíaca es un síndrome multifactorial que se acompaña de alteraciones en la función ventricular y dilatación de las cámaras cardíacas, siendo causa de aumento de morbilidad, mortalidad y gasto sanitario. Las miocardiopatías dilatada e isquémica son causas muy frecuentes de este síndrome. A pesar de los avances que se han producido en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, el pronóstico no ha mejorado significativamente en los últimos años. Es por ello, que existe una necesidad de desarrollar nuevas estrategias para su tratamiento, dada la eficacia limitada de las terapias actuales.

Este síndrome puede estar asociado a alteraciones en la contracción del corazón. El retículo endoplásmico es el principal almacén de calcio intracelular necesario para el inicio del proceso de contracción del corazón. Por otro lado, los canales iónicos regulan la contracción del músculo cardíaco y son responsables de las corrientes de iones que determinan e influyen sobre el potencial de acción cardíaco.

En esta Tesis nos planteamos estudiar, en un grupo de pacientes con insuficiencia cardíaca, los cambios existentes en las proteínas que conforman la estructura y participan en la respuesta a estrés del retículo endoplásmico, así como analizar la expresión génica de canales iónicos cardíacos y relacionar estas alteraciones con la disfunción ventricular de estos pacientes.

Nuestros resultados muestran la presencia de alteraciones en la mayoría de proteínas estructurales y de respuesta a estrés del retículo endoplásmico, siendo RRBP1 la que presenta relaciones significativas con la disfunción cardíaca de los pacientes y también con la proteína de estrés XBP1. Ello evidencia una dependencia específica entre estructura y estrés de este orgánulo y una influencia de estas alteraciones estructurales sobre la función ventricular de los pacientes.

Además, mostramos diferentes cambios de expresión en un gran número de canales iónicos cardíacos mediante microarrays y secuenciación de ARN. De estos canales, en la miocardiopatía dilatada encontramos que los niveles reducidos de *CACNG8* se relacionan con una mejora en la función y los niveles aumentados de *KCNJ2* y *KCNN3* se relacionan con una

mayor disfunción ventricular. En el caso de estas alteraciones en la miocardiopatía isquémica, los niveles reducidos del canal *TRPM7* favorecen una mejora de la función del ventrículo izquierdo. La expresión génica diferencial de esta categoría en ambas miocardiopatías, podría explicar las alteraciones en las diferentes corrientes iónicas que afectan al proceso de contracción del miocardio en la insuficiencia cardíaca.

En conclusión, demostramos la presencia de alteraciones en dos componentes clave para la contracción del miocardio que pueden proporcionar nuevas bases para su estudio y regulación como diana de posibles tratamientos para la mejora de la alteración en la contractilidad del corazón en pacientes con insuficiencia cardíaca.