



**Fundació**  
La Marató de TV3  
21º SIMPOSIUM  
Enfermedades del corazón



# **DILATACIÓN DE AORTA ASCENDENTE Y ANEURISMAS CORONARIOS EN PACIENTES CON VASCULITIS SISTÉMICAS (ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES Y ENFERMEDAD DE KAWASAKI). ROL DE LA VÍA HIF EN REMODELADO/INFLAMACIÓN VASCULAR**

**M. Cinta Cid Xutglà**

Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer

**Sílvia Martín Puig**

Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III - Madrid

## **1. Resumen**

### **Objetivos generales**

Investigar nuevas rutas moleculares asociadas con el desarrollo de dilatación de la aorta ascendente en pacientes con arteritis de células gigantes (ACG) y de aneurismas coronarios en pacientes con enfermedad de Kawasaki (EK). Evaluar el papel de la señalización mediada por HIF en la evolución de estas lesiones vasculares e inflamatorias en estos pacientes partiendo de las observaciones experimentales en un modelo genético de EK con activación de la ruta HIF que desarrolla aneurismas coronarios e inflamación sistémica.

### **Objetivos específicos**

1. Identificar nuevos parámetros asociados con el desarrollo de dilatación aórtica, incluyendo datos demográficos, factores de riesgo cardiovascular, medicación concomitante, manifestaciones clínicas y evolución de la enfermedad.
2. Caracterizar aspectos cardiovasculares fisiopatológicos en pacientes de ACG y el modelo animal de EK y evaluar su relación con las complicaciones cardiovasculares:
  - 2.1. Analizar la arquitectura vascular valorando el grado de hipoxia, fibrosis, proliferación de la neointima/adventicia, contenido de células de músculo liso vascular (VSMC) y rotura de fibras elásticas mediante tinciones específicas en lesiones inflamatorias de arteria temporal de pacientes con ACG y arterias coronarias del modelo de ratón de EK.
  - 2.2. Investigar los mecanismos de remodelado vascular analizando la expresión de metaloproteasas con actividad elastolítica, sus inhibidores y rutas fibrogénicas en biopsias de arterias temporales de pacientes con ACG, cultivos primarios de VSMC de pacientes con ACG y arterias del modelo de ratón de EK.
  - 2.3. Evaluar la activación de la ruta HIF en la vasculatura y determinar el grado de neovascularización en lesiones inflamatorias de arterias temporales de pacientes con ACG y coronarias del modelo murino de EK.

- 2.4. Generar un perfil de expresión génica en cultivos primarios de VSMC de pacientes con ACG con o sin dilatación aórtica.
3. Estudiar la inflamación sistémica en pacientes con EK y ACG y el modelo animal de EK.
  - 3.1. Analizar la respuesta inmune adaptativa (subgrupos de células Thelper, Tregs, B y NK) en sangre, órganos linfoides e infiltrado en tejido (miocardio y arterias coronarias) en modelo murino de EK. Análisis de las poblaciones Th1, Th2, Th17 y Treg en sangre de pacientes con EK y tejidos implicados en pacientes con ACG y modelo de EK.
  - 3.2. Determinar perfiles de miRNA en células Th17 proinflamatorias frente a células Treg en pacientes con EK y en suero/plasma de pacientes con EK y ACG. Evaluar las expresiones diferenciales de miRNA como biomarcadores con potencial diagnóstico.
4. Analizar por secuenciación dirigida nuevas variantes génicas de genes de la ruta de hipoxia (vhl, phds, hifs) asociados con formación de aneurisma en pacientes con ACG y EK.

### **Resumen del diseño experimental y metodología**

Estudios inmunopatológicos de tejidos de pacientes con ACG con y sin aneurismas y tejidos del modelo murino de EK. Perfil de expresión génica de VSMC aisladas de arterias de pacientes con ACG con y sin aneurismas. Evaluación por secuenciación dirigida de variantes genéticas en los genes phds/vhl/hifs y su asociación con evolución vascular adversa en pacientes con ACG y EK. Análisis de inflamación sistémica, en especial del desequilibrio en las poblaciones Th17/Treg en tejido de pacientes con ACG, modelo animal de EK y sangre periférica de pacientes de EK. Generación de un perfil transcripcional de miRNA en suero de pacientes con ACG y EK.

### **Síntesis del plan de trabajo original**

Entre el primer y segundo año se reclutarán las muestras de pacientes de ACG y EK y el equipo de la Dra. Cid realizará el estudio de parámetros clínicos de desarrollo de dilatación aórtica en pacientes con ACG. Además, en ambos grupos de investigación se

caracterizarán las alteraciones vasculares e inflamatorias en muestras de pacientes con ACG y EK, así como en el modelo de ratón de EK en el grupo de la Dra. Martín Puig. En concreto se analizará la arquitectura de las arterias, los mecanismos de remodelado vascular y el estado de activación de la ruta de señalización HIF en estas muestras. El equipo de la Dra. Cid también llevará a cabo un perfil transcripcional en muestras de cultivos primarios de células de músculo liso vascular de arterias procedentes de pacientes con ACG con y sin dilatación. Asimismo, se analizarán elementos de la respuesta inmune en órganos linfáticos y tejidos cardiovasculares en el modelo murino de EK y además en sangre de muestras de pacientes con ACG y EK. Se generará un perfil transcripcional de miRNA en pacientes con ACG y EK y se evaluará su potencial como biomarcadores diagnósticos. A mediados del segundo año y primer trimestre del tercero se procederá a la secuenciación y análisis bioinformático de posibles nuevas variantes génicas de elementos de la ruta de hipoxia en muestras de pacientes con ACG y EK previamente identificados en el primer año y medio del proyecto. A partir de la segunda mitad del segundo año se iniciará la escritura de manuscritos con las observaciones realizadas y se enviarán los trabajos correspondientes para su publicación.