



Fundació
La Marató de TV3

21è SIMPOSIUM
Malalties del cor



DILATACIÓ D'AORTA ASCENDENT I ANEURISMES CORONARIS EN PACIENTS AMB VASCULITIS SISTÈMIQUES (ARTERITIS DE CÈL·LULES GEGANTS I MALALTIA DE KAWASAKI). ROL DE LA VIA HIF EN REMODELATGE/INFLAMACIÓ 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. Resum

Objectius generals

Investigar noves rutes moleculars associades amb el desenvolupament de dilatació de l'aorta ascendent en pacients amb arteritis de cèl·lules gegants (ACG) i d'aneurismes coronaris en pacients amb malaltia de Kawasaki (MK). Avaluar el paper de la senyalització mediada per HIF en l'evolució d'aquestes lesions vasculars i inflamatòries en aquests pacients partint de les observacions experimentals en un model genètic d'MK amb activació de la ruta HIF que desenvolupa aneurismes coronaris i inflamació sistèmica.

Objectius específics

1. Identificar nou paràmetres associats amb el desenvolupament de dilatació aòrtica, incloent-hi dades demogràfiques, factors de risc cardiovascular, medicació concomitant, manifestacions clíniques i evolució de la malaltia.
2. Caracteritzar aspectes cardiovasculars fisiopatològics en pacients d'ACG i el model animal d'MK i avaluar la seva relació amb les complicacions cardiovasculars:
 - 2.1. Analitzar l'arquitectura vascular valorant el grau d'hipòxia, fibrosi, proliferació de la neoíntima/adventícia, contingut de cèl·lules de múscul llis vascular (VSMC) i trencament de fibres elàstiques mitjançant tincions específiques en lesions inflamatòries d'artèria temporal de pacients amb ACG i artèries coronàries del model de ratolí d'MK.
 - 2.2. Investigar els mecanismes de remodelatge vascular analitzant l'expressió de metal·loproteases amb activitat elastolítica, els seus inhibidors i rutes fibrogèniques en biòpsies d'artèries temporals de pacients amb ACG, cultius primaris de VSMC de pacients amb ACG i artèries de model de ratolí d'MK.
 - 2.3. Avaluar l'activació de la ruta HIF a la vasculatura i determinar el grau de neovascularització en lesions inflamatòries d'artèries temporals de pacients amb ACG i coronàries del model murí d'MK.

2.4. Generar un perfil d'expressió gènica en cultius primaris de VSMC de pacients amb ACG amb o sense dilatació aòrtica.

3. Estudiar la inflamació sistèmica en pacients amb MK i ACG i el model animal d'MK.

3.1. Analitzar la resposta immune adaptativa (subgrups de cèl·lules Thelper, Tregs, B i NK) en sang, òrgans limfoides i infiltrat en teixit (miocardi i artèries coronàries) en model murí d'MK. Anàlisi de les poblacions Th1, Th2, Th17 i Treg en sang en pacients amb MK i teixits implicats en pacients amb ACG i model d'MK.

3.2. Determinar perfils de miRNA en cèl·lules Th17 proinflamatòries respecte de cèl·lules Treg en pacients amb MK i en sèrum/plasma de pacients amb MK i ACG. Avaluar les expressions diferencials de miRNA com a biomarcadors amb potencial diagnòstic.

4. Analitzar per seqüenciació dirigida noves variants gèniques de gens de la ruta d'hipòxia (vhl, phds, hifs) associats amb formació d'aneurisma en pacients amb ACG y MK.

Resum del disseny experimental i metodologia

Estudis immunopatològics de teixits de pacients amb ACG amb i sense aneurismes i teixits del model murí d'MK. Perfil d'expressió gènica de VSMC aïllades d'artèries de pacients amb ACG amb i sense aneurismes. Avaluació per seqüenciació dirigida de variants genètiques als gens phds/vhl/hifs i la seva associació amb evolució vascular adversa en pacients amb ACG i MK. Anàlisi d'inflamació sistèmica, especialment del desequilibri a les poblacions Th17/Treg en teixit de pacients amb ACG, model animal d'MK i sang perifèrica de pacients d'MK. Generació d'un perfil transcripcional de miRNA en sèrum de pacients amb ACG i EK.

Síntesi del pla de treball original

Entre el primer i el segon any es reclutaran les mostres de pacients d'ACG i MK i l'equip de la Dra. Cid farà l'estudi de paràmetres clínics del desenvolupament de dilatació aòrtica en pacients amb ACG. A més, en tots dos grups de recerca del projecte es caracteritzaran les alteracions vasculars i inflamatòries en mostres de pacients amb ACG i MK, així com al model de ratolí d'MK al grup de la Dra. Martín Puig.

Concretament, s'analitzarà l'arquitectura de les artèries, els mecanismes de remodelatge vascular i l'estat d'activació de la ruta de senyalització HIF en aquestes mostres. L'equip de la Dra. Cid també durà a terme un perfil transcripcional en mostres de cultius primaris de cèl·lules de múscul llis vascular d'artèries procedents de pacients amb ACG amb i sense dilatació. Igualment, s'analitzaran elements de la resposta immune en òrgans limfàtics i teixits cardiovasculars en el model murí d'MK i a més en sang de mostres de pacients amb ACG i MK. Es generarà un perfil transcripcional de miRNA en pacients con ACG i MK i se n'avaluarà el potencial com a biomarcadors diagnòstics. A mitjan del segon any i primer trimestre del tercer es passarà a fer la seqüenciació i l'anàlisi bioinformàtica de possibles noves variants gèniques d'elements de la ruta d'hipòxia en mostres de pacients amb ACG i MK prèviament identificades el primer any i mig del projecte. A partir de la segona meitat del segon any s'iniciarà l'escriptura de manuscrits amb les observacions fetes i s'enviaran els treballs corresponents per publicar-los.