

# EL PROCESO DE FIBROSIS EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA: EXPRESIÓN GÉNICA Y ACTIVACIÓN DE FIBROBLASTOS

---

Marta Delgado-Arija, Lorena Pérez-Carrillo, Isaac Giménez-Escamilla, Manuel Portolés Sanz,  
Estefanía Tarazón Melguizo, Esther Roselló-Lletí

Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Cardiología, IIS La Fe



UNIÓN EUROPEA

Fondo Europeo de Desarrollo Regional  
"Una manera de hacer Europa"

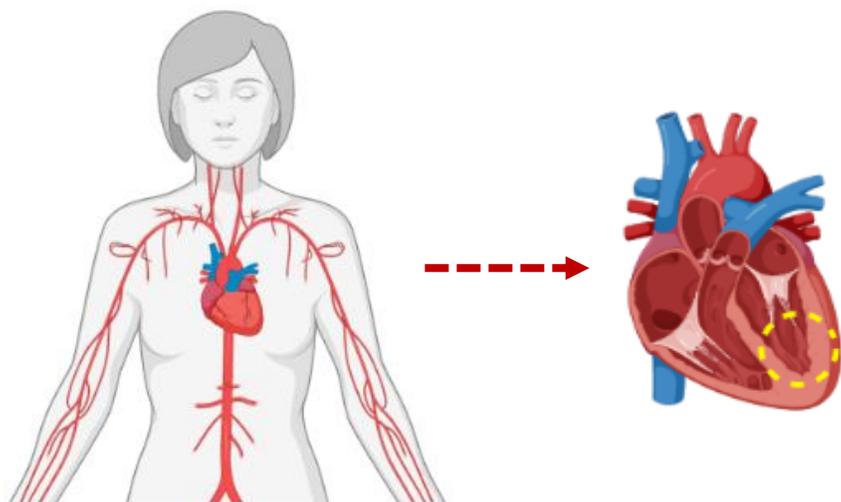
Valencia, 9 de mayo de 2023

# 1. Introducción

## Insuficiencia cardíaca

Síndrome clínico ocasionado por una anomalía estructural y/o funcional del ventrículo izquierdo, la cual provoca presiones intracardíacas elevadas y/o gasto cardíaco inadecuado en reposo y/o durante el ejercicio (McDonagh et al., 2022).

### Epidemiología



Enfermedad  
crónica y  
progresiva



Afecta al 2% de adultos  
en países desarrollados



70% de los  
pacientes >75  
años



50% mujeres,  
muchas de ellas con función  
sistólica preservada



1.ª causa de hospitalización  
en >65 años

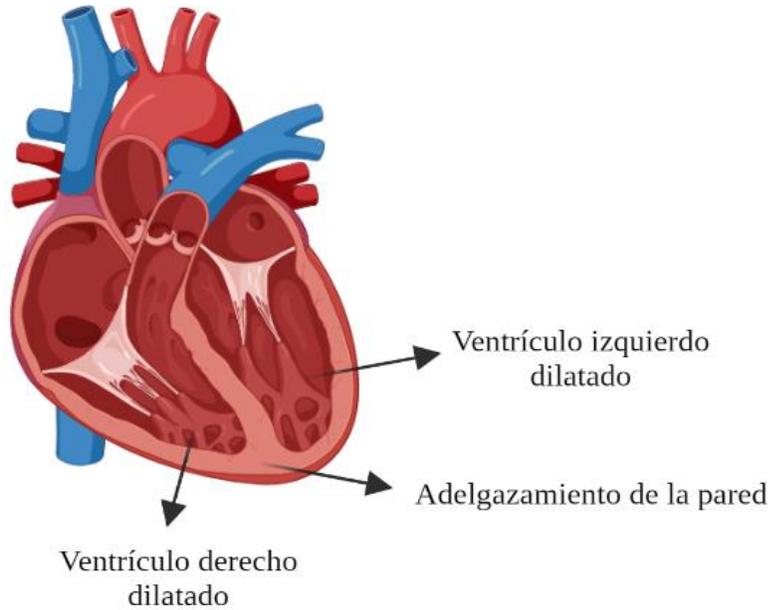


2% del gasto sanitario total

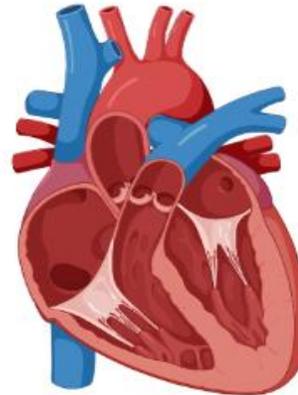
# 1. Introducción

Insuficiencia cardíaca

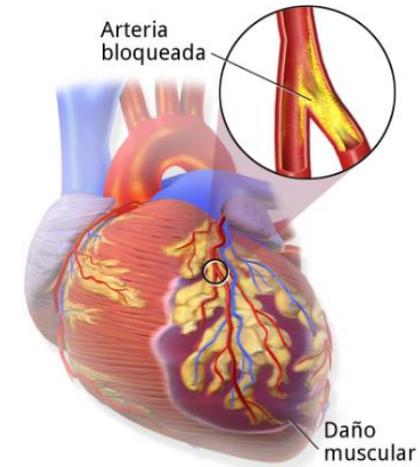
## Miocardiopatía dilatada



## Corazón sano

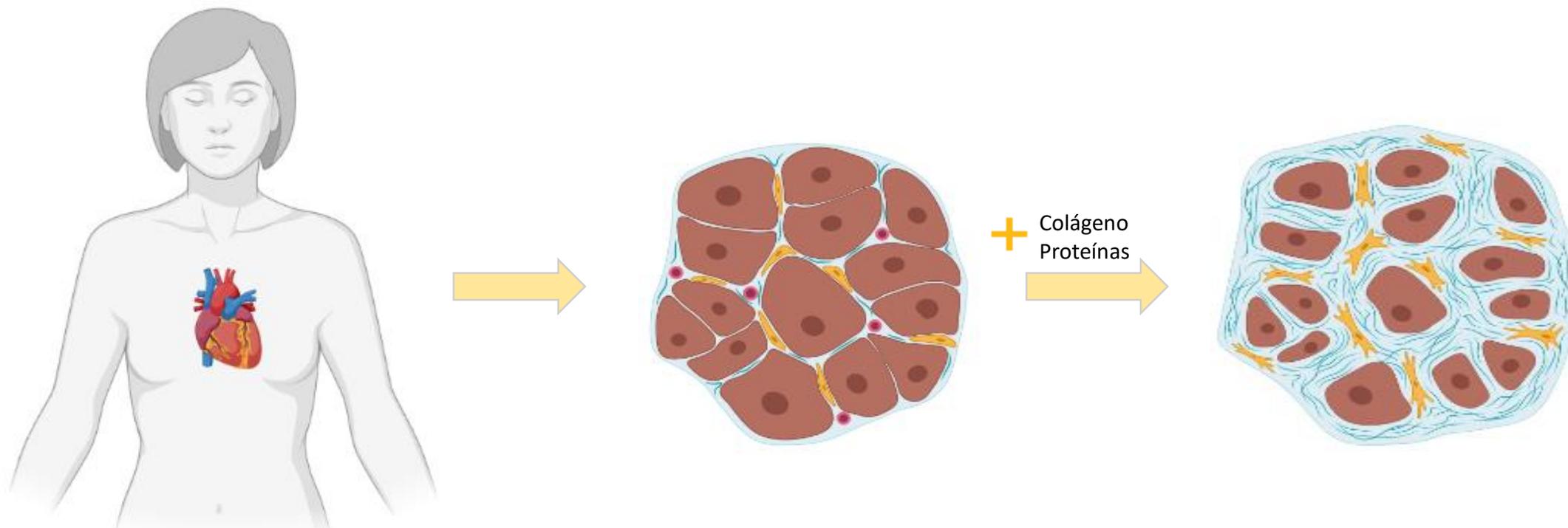


## Miocardiopatía isquémica



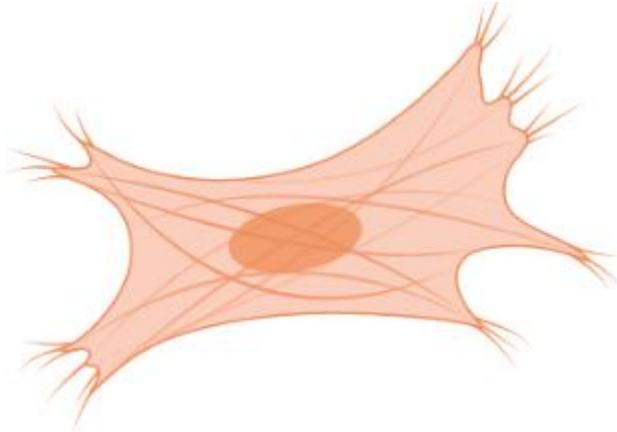
# 1. Introducción

## Fibrosis cardíaca

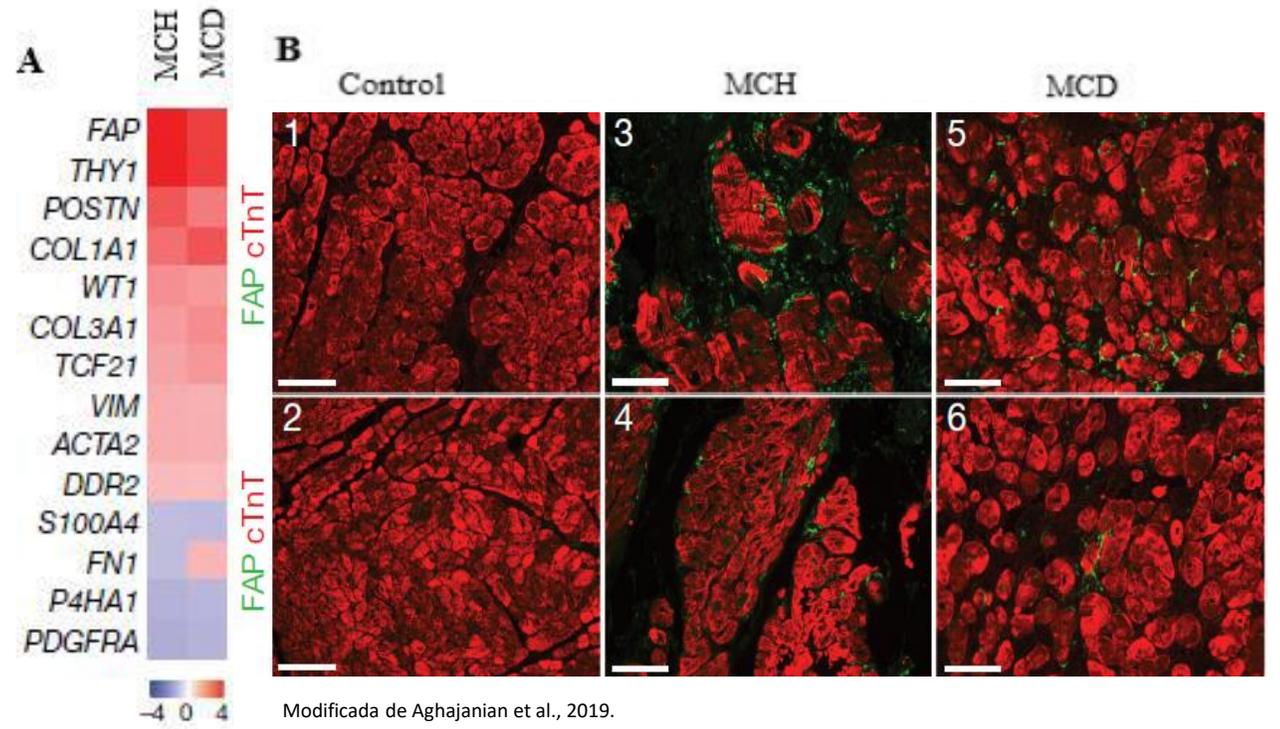


# 1. Introducción

Proteína de activación de fibroblastos (FAP)



Fibroblastos cardíacos activados

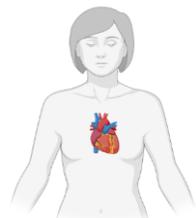


## 2. Hipótesis y objetivos

Podría existir una alteración en la expresión de los genes que codifican proteínas relacionadas con la activación de los fibroblastos y con el proceso de fibrosis en la insuficiencia cardíaca.

- Identificación y clasificación de los genes implicados en el proceso de fibrosis cardíaca mediante una revisión bibliográfica exhaustiva utilizando la base de datos *Pubmed* junto a otros recursos webs como *String*, *Genemania*, *Genecards*, *Uniprot* y *Ensembl*.
- Evaluación de los niveles de expresión del ARN mensajero (ARNm) de los genes relacionados con el proceso de fibrosis cardíaca mediante la secuenciación masiva del ARN (ARNm-seq) de pacientes con insuficiencia cardíaca de etiología dilatada e isquémica y CNT sanos.
- Estudio de la localización de la proteína FAP por inmunofluorescencia mediante microscopía confocal de alta resolución en tejido de ventrículo izquierdo de pacientes con insuficiencia cardíaca.
- Evaluación de la relación entre la expresión de los genes que coexpresan con *FAP* y la expresión de *FAP*.

# 3. Metodología



Muestras humanas de tejido cardíaco  
(ventrículo izquierdo) (n=36):

- 10 controles sanos (CNT)
- 26 pacientes con insuficiencia cardíaca:
  - 13 miocardiopatía dilatada (MCD)
  - 13 miocardiopatía isquémica (MCI)

**Extracción ARN**

Kit PureLink

**Análisis ARN-seq**

SOLiD 5500 XL

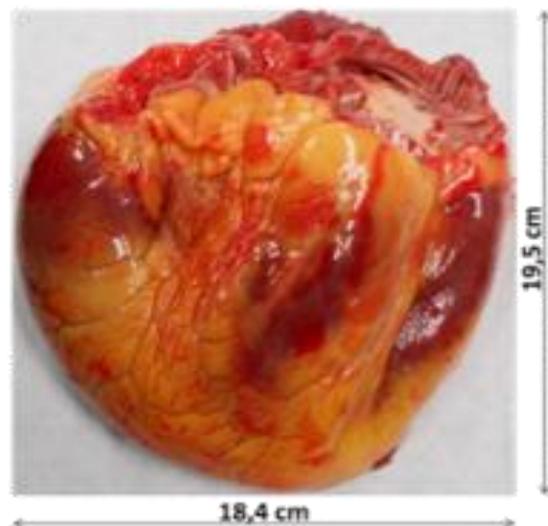
GRchr37/hg19

**Identificación y clasificación de los genes**

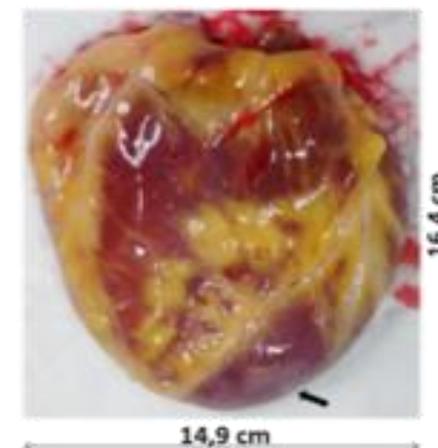


**Análisis de la expresión diferencial del ARN**

Miocardiopatía dilatada

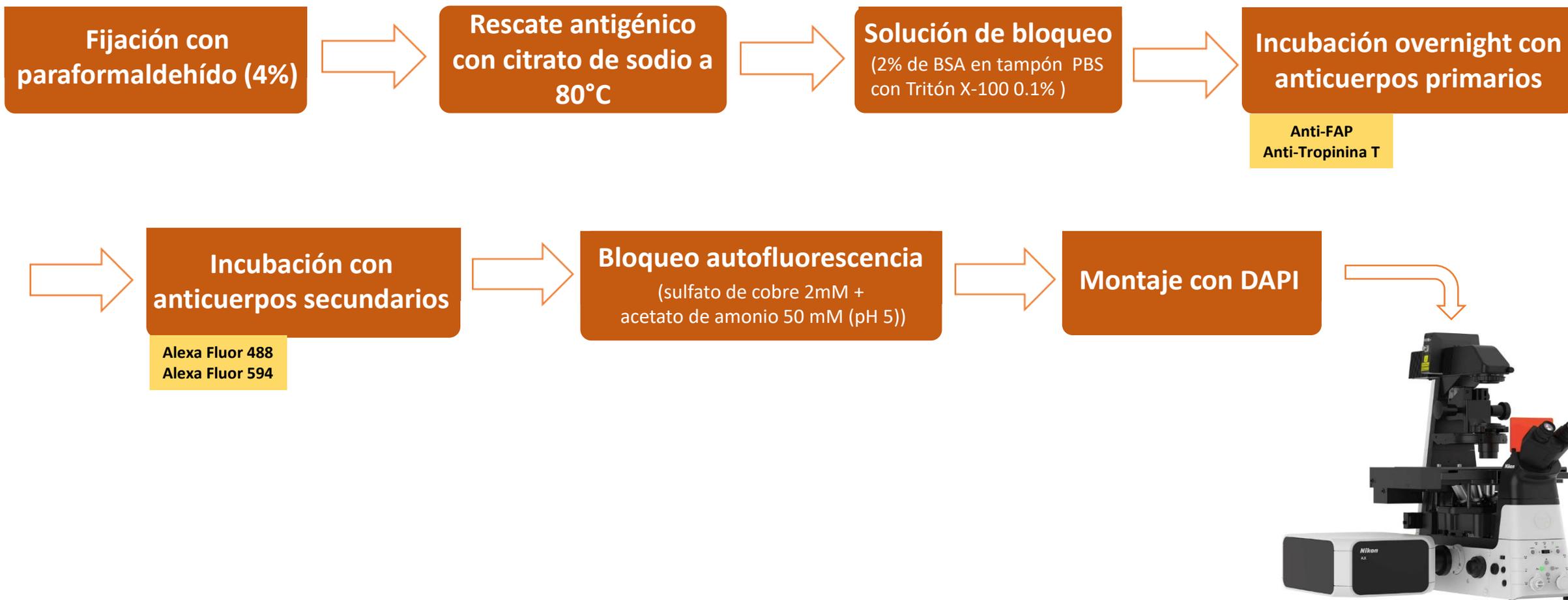


Miocardiopatía isquémica



# 3. Metodología

## Detección de FAP por inmunofluorescencia



## 4. Resultados y discusión

### Características clínicas de los pacientes

	MCI (n=13)	MCD (n=13)
Edad (años)	54±8	51±11
Sexo masculino (%)	100	92
Clasificación <i>NYHA</i>	III - IV	III - IV
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27±4	27±5
Hemoglobina (mg/dL)	14±3	13±3
Hematocrito (%)	41±6	39±7
Diabetes mellitus (%)	42	17
Hipertensión (%)	33	17
Exfumadores (%)	92*	50
Hipercolesterolemia (%)	17	8
FEVI (%)	25±5*	18±8
DTSVI (mm)	57±8***	74±10
DTDVI (mm)	65±8***	81±8
IMVI (g/m <sup>2</sup> )	137±30***	245±64
Masa VI (g)	258±59***	466±105
Duración enfermedad (meses)	45±40	75±68

MCI: miocardiopatía isquémica; MCD: miocardiopatía dilatada; *NYHA*: New York Heart Association; IMC: índice de masa corporal; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; DTSVI: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; IMVI: índice de masa del ventrículo izquierdo; VI: ventrículo izquierdo. Para diferencias entre MCD y MCI en cada ensayo:

\*p-valor<0,05; \*\*\*p-valor<0,001.

# 4. Resultados y discusión



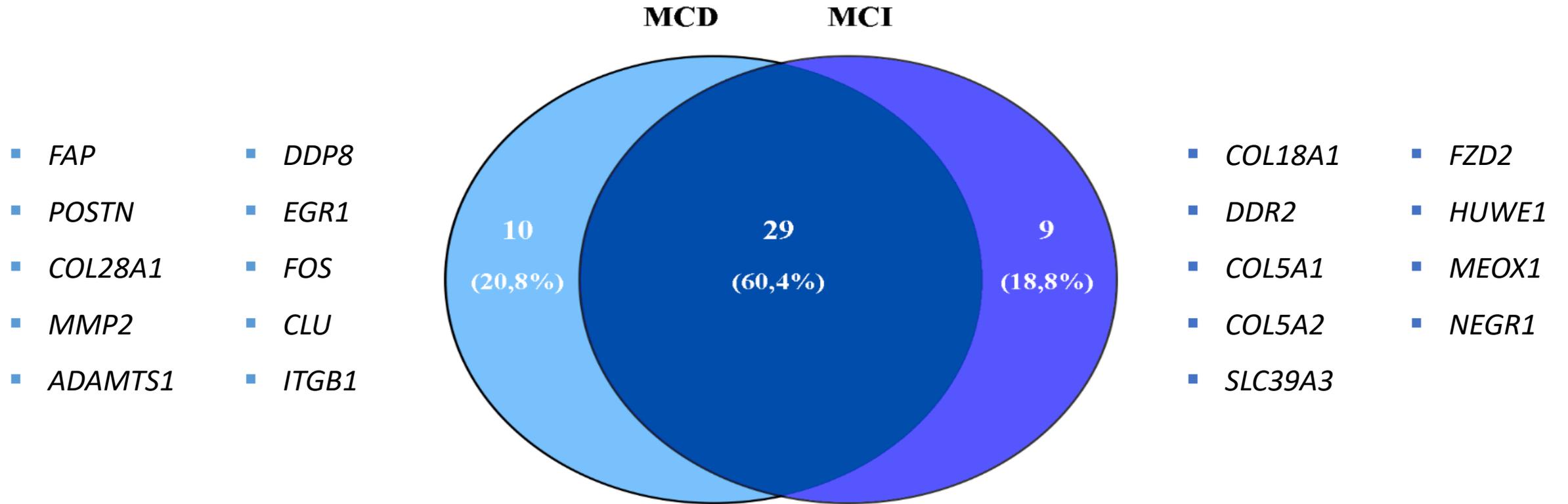
**166** Genes codificantes de proteínas relacionadas con la fibrosis cardíaca



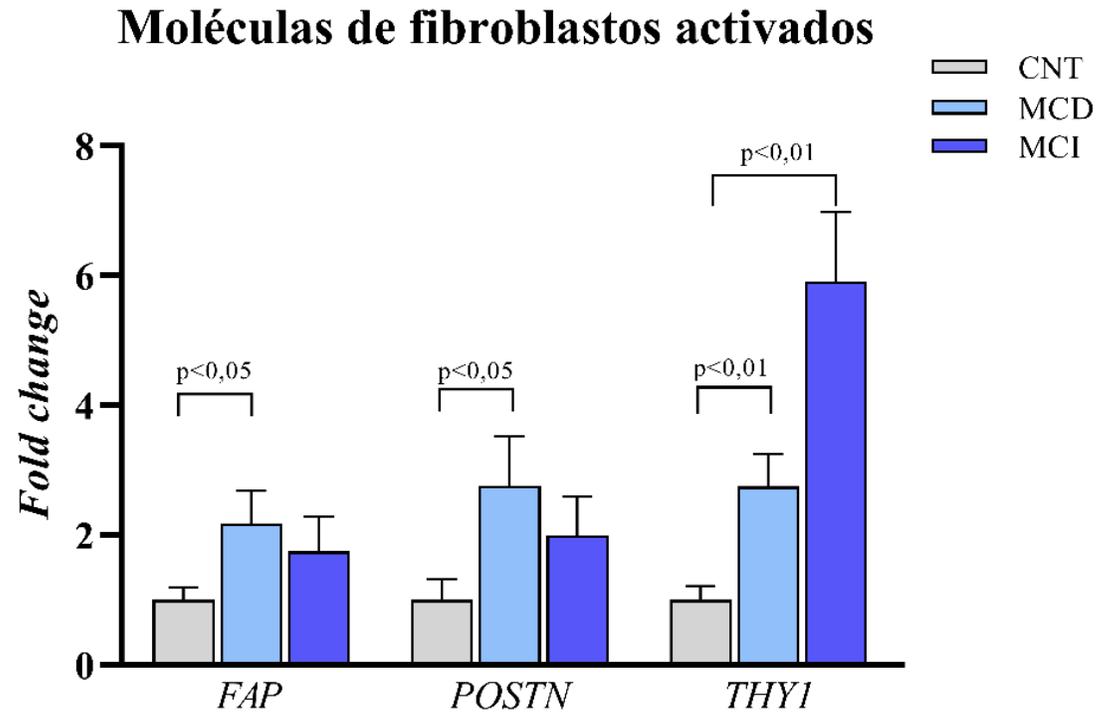
**(29 %)** 48 ARNm detectados con expresión diferencial en MCD y/o MCI

Subgrupos	Genes alterados
<b>Ensamblaje y síntesis de la matriz extracelular</b>	<i>FAP, POSTN, THY1, ELN, MFAP5, COL18A1, THBS4, BGN, AEBP1, COL28A1, DDR2</i>
<b>Genes que se coexpresan con FAP</b>	<i>COL8A1, COL16A1, COL9A1, COL21A1, COL5A1, COL1A2, COL3A1, COL4A5, COL5A2, MMP2</i>
<b>Procesos inflamatorios</b>	<i>ADAMTS1, C3</i>
<b>Sistema inmune</b>	<i>CCL2, DPP8, SLC39A3, ACSM3, MSRB1</i>
<b>Desarrollo cardíaco</b>	<i>TBX20, ACE2</i>
<b>Actividad catalítica</b>	<i>PGD, RARRES1</i>
<b>Señalización celular</b>	<i>FZD2, TGFBR3, IL15RA, NR4A1, EGR1, FOS, CLU, NAMPT, HUWE1, GLUL, FGF7, MEOX1, MEOX2</i>
<b>Adhesión celular</b>	<i>ITGB1, ITGA1, NEGR1</i>

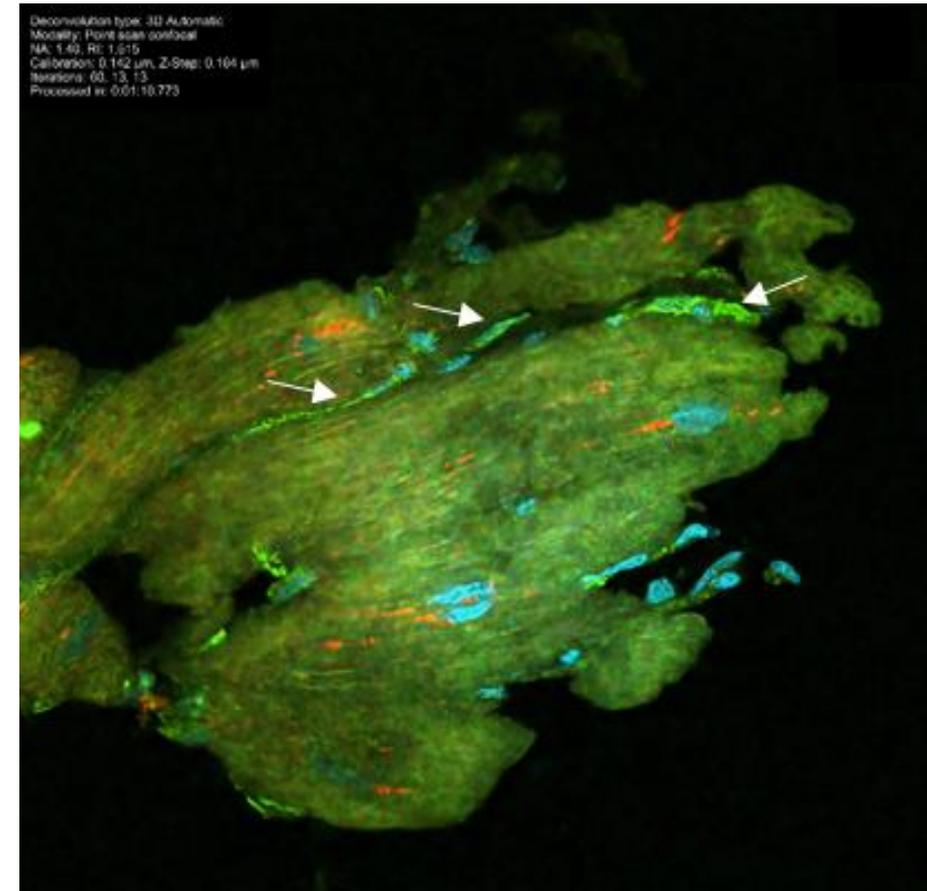
# 4. Resultados y discusión



## 4. Resultados y discusión

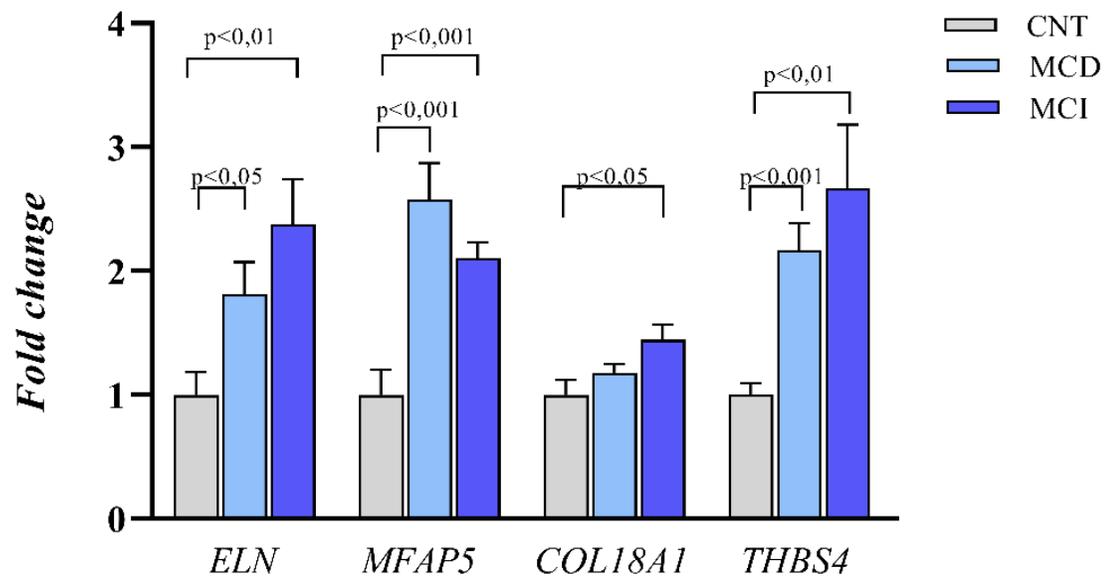


### Detección de FAP por inmunofluorescencia

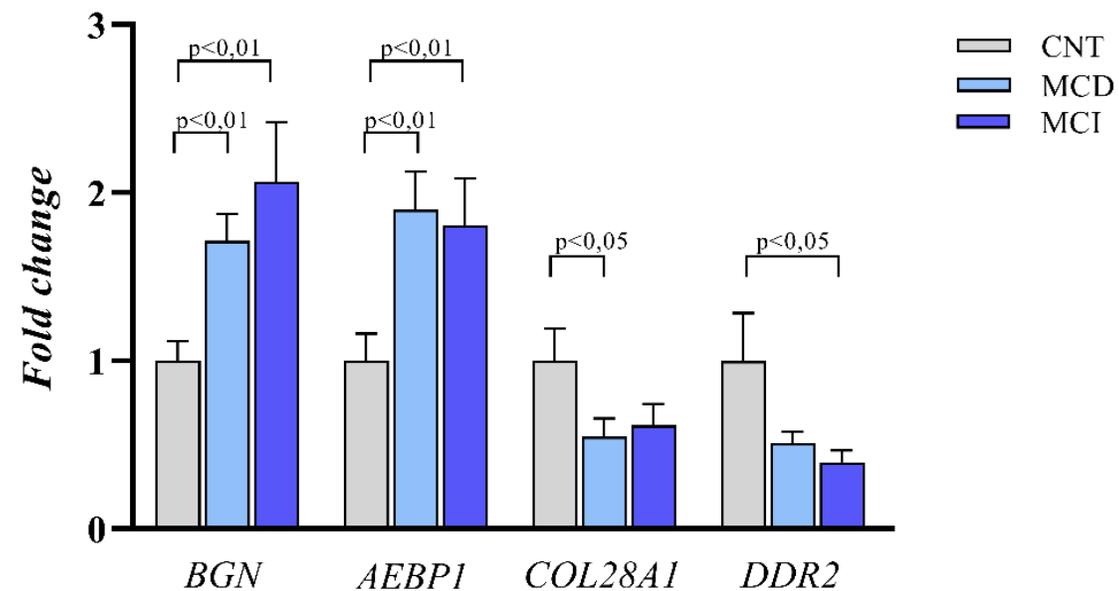


## 4. Resultados y discusión

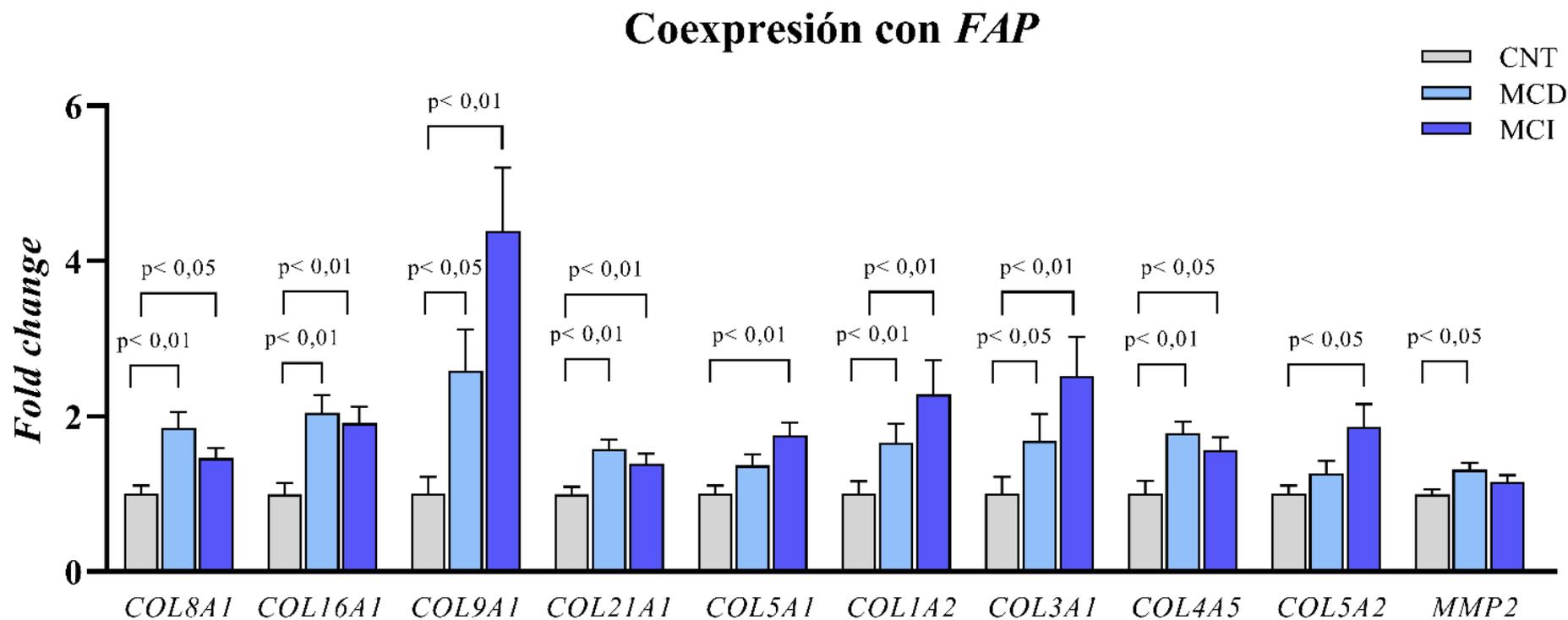
Componentes de la matriz extracelular



Organizadores de la matriz extracelular

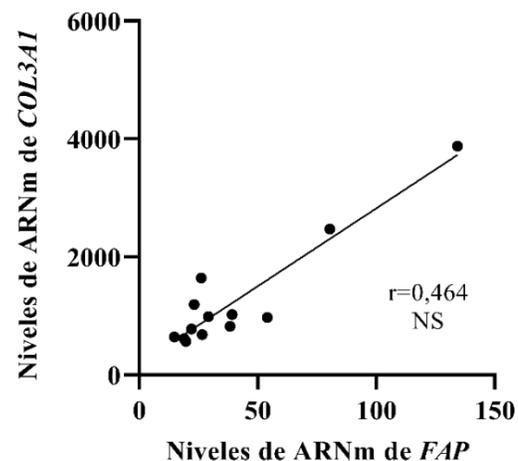
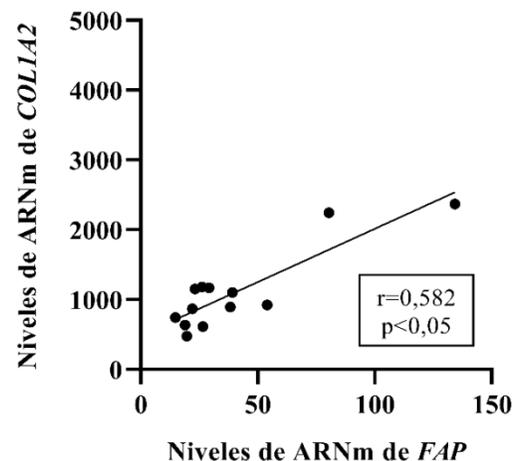


## 4. Resultados y discusión

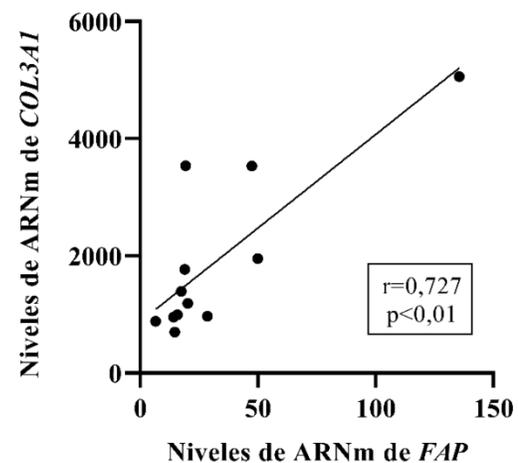
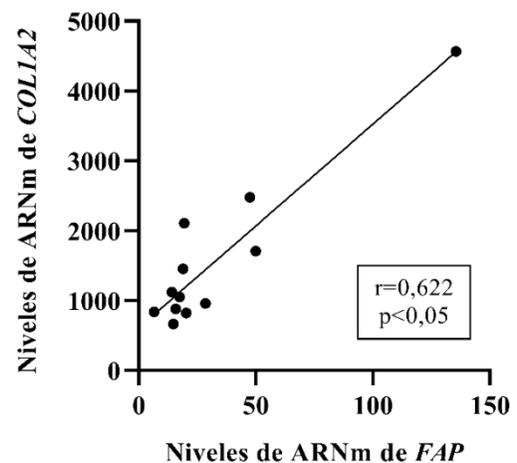


## 4. Resultados y discusión

MCD



MCI

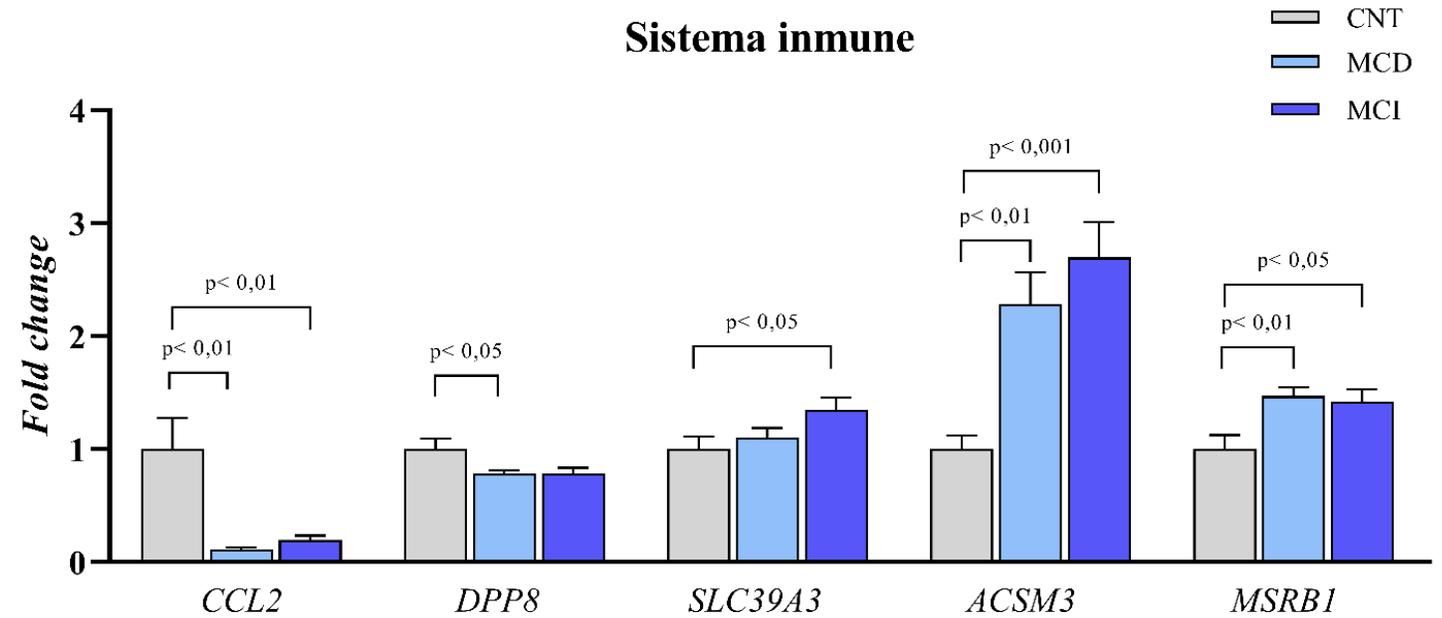
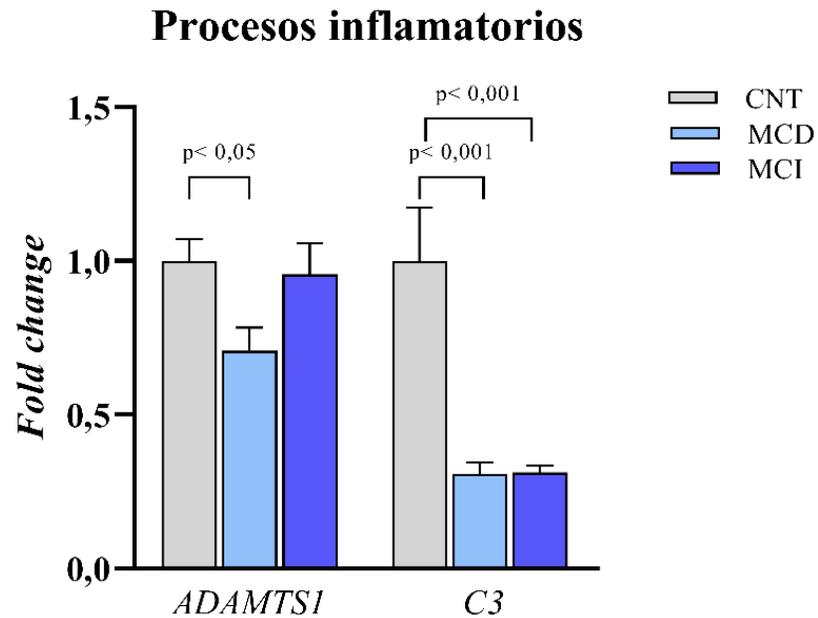


Correlación observada entre los niveles de expresión de ARNm de COL1A2 y COL3A1 con FAP

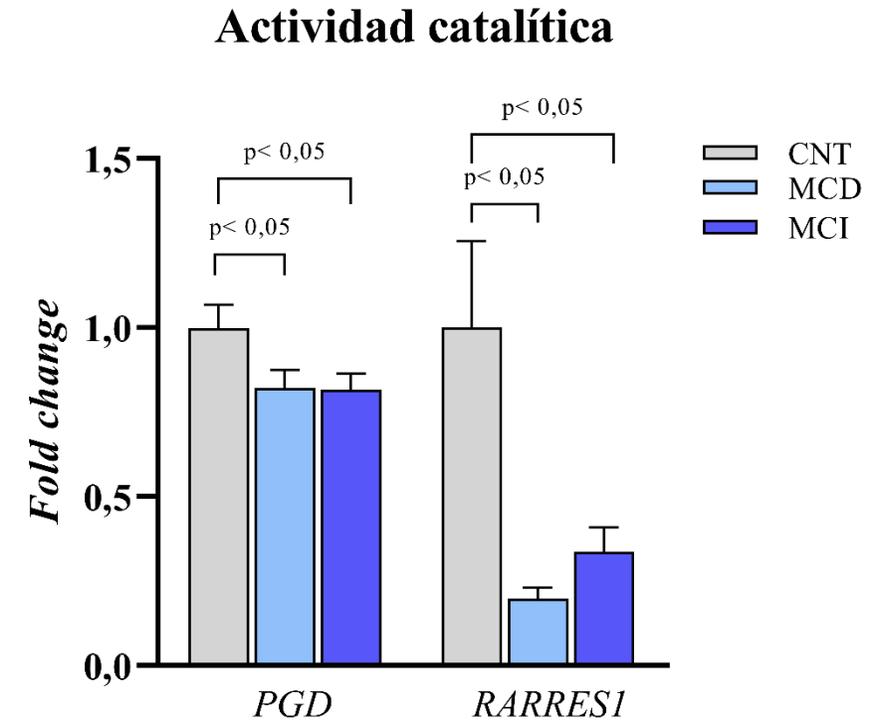
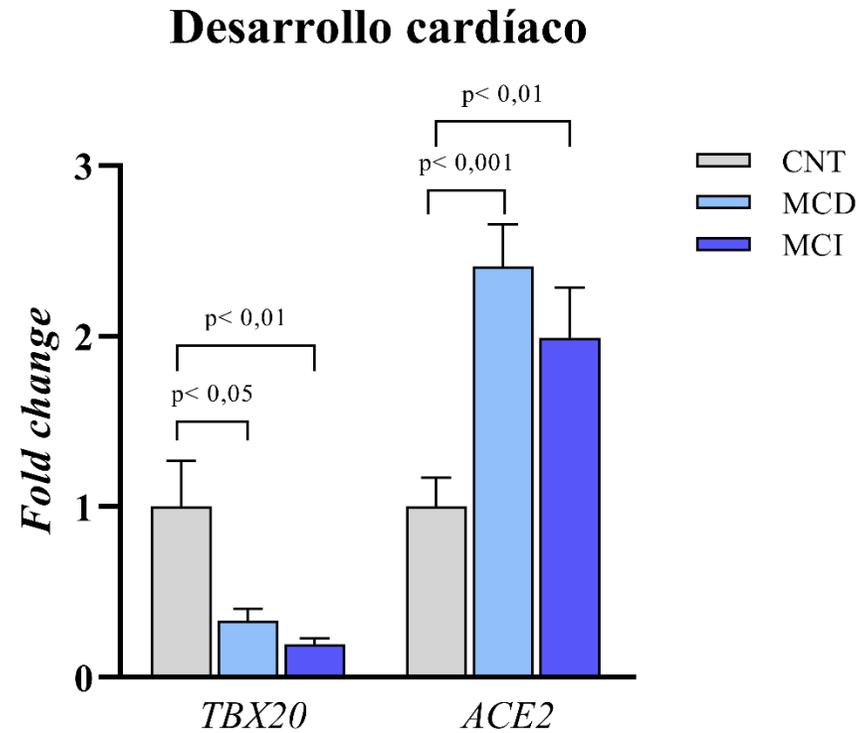


Marcadores específicos y establecidos en fibrosis

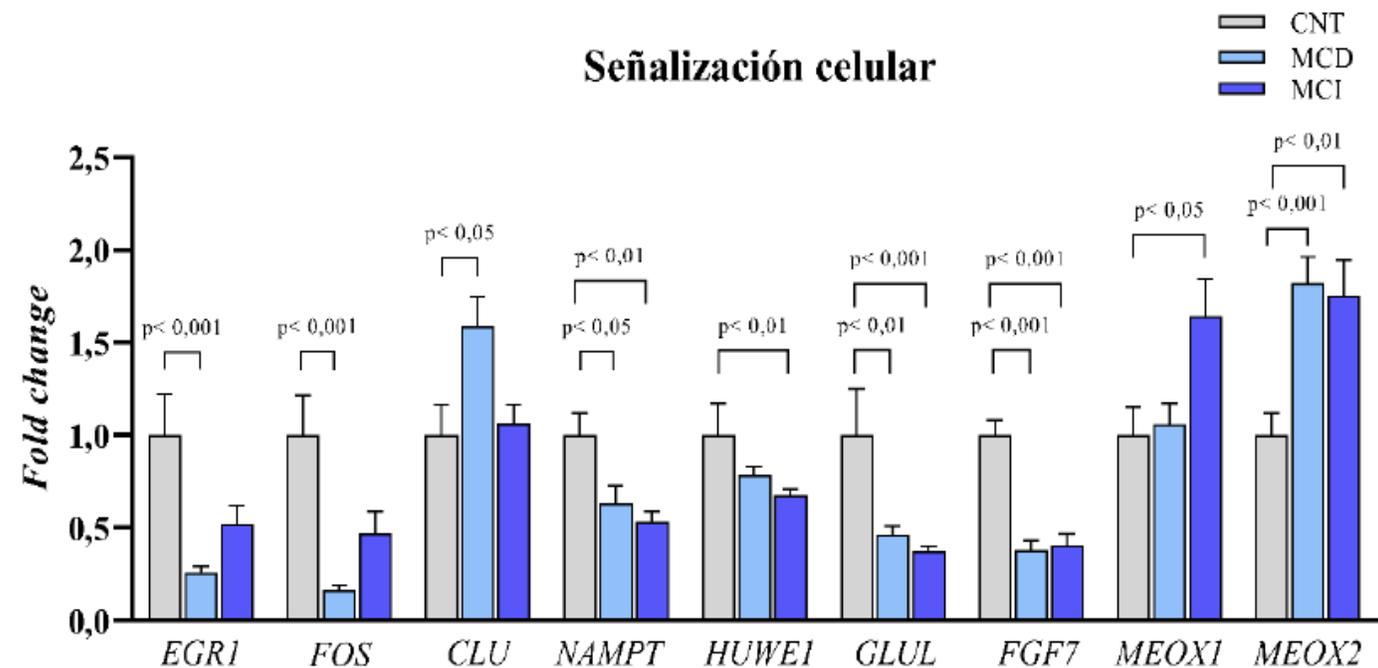
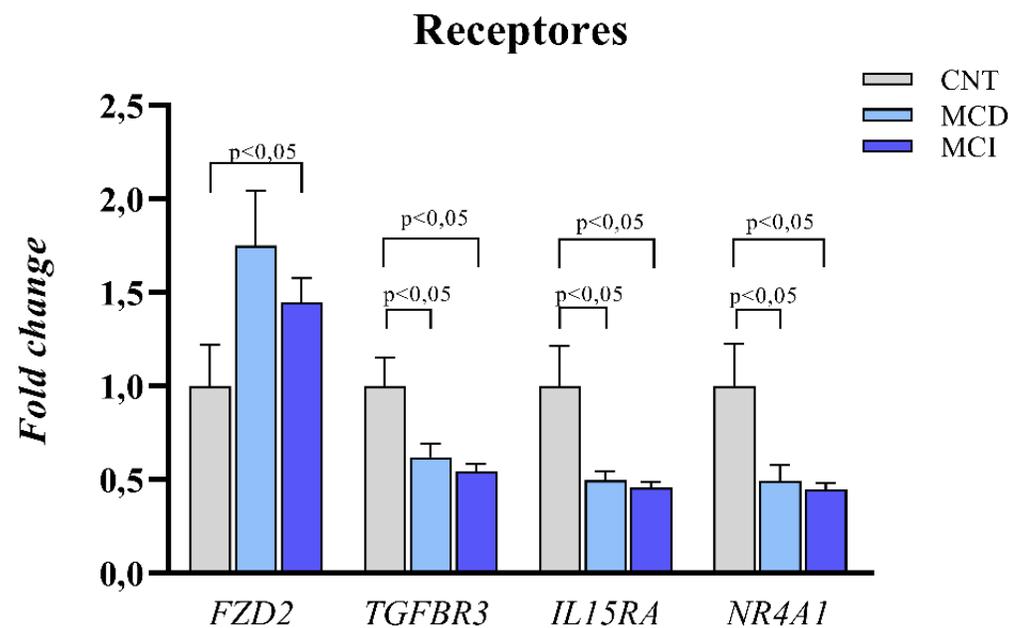
## 4. Resultados y discusión



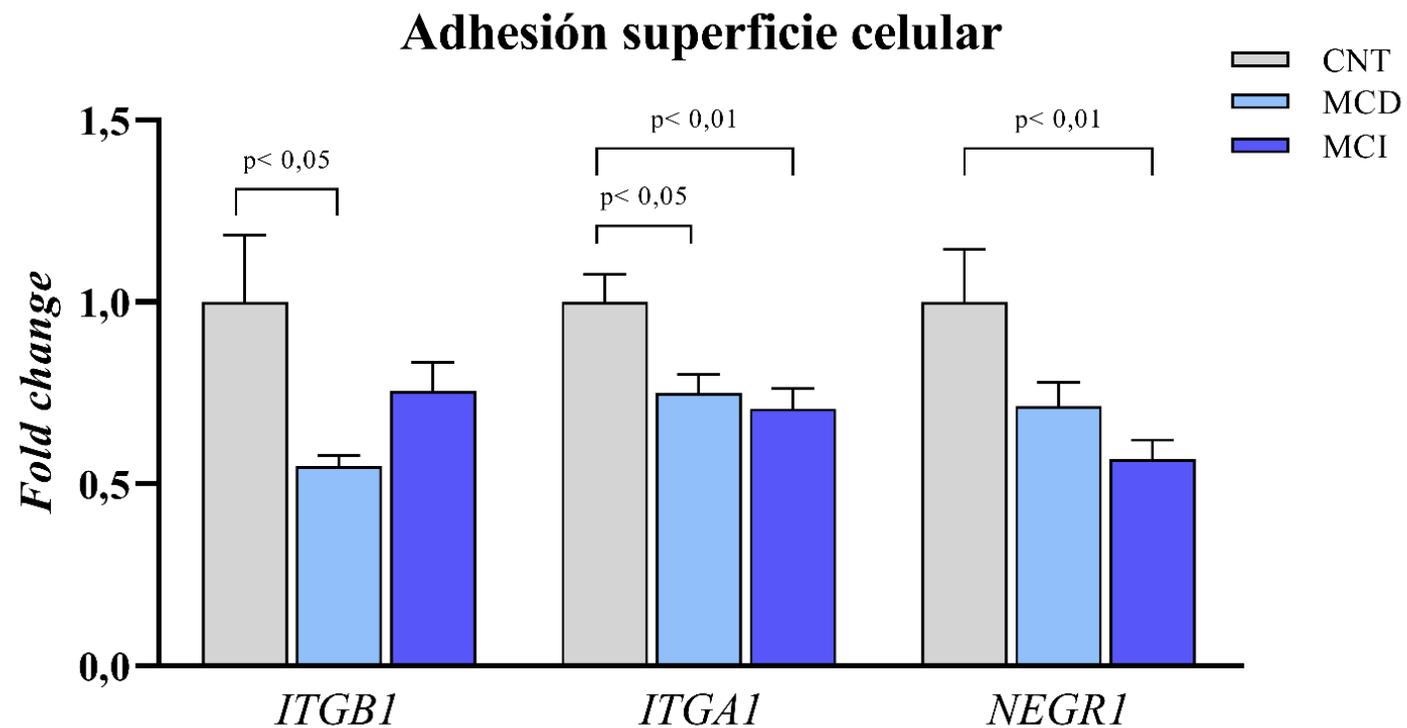
## 4. Resultados y discusión



# 4. Resultados y discusión



## 4. Resultados y discusión



## 5. Conclusiones

- 1- Existe una desregulación de la expresión de diferentes genes relacionados con la activación de los fibroblastos. Estas alteraciones pueden ser relevantes en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca, siendo los cambios más importantes los observados en la expresión de *FAP*, *POSTN* y *THY1*. Así como las alteraciones de genes que codifican diferentes colágenos que coexpresan y correlacionan con *FAP*, como el *COL1A2* y *COL3A1*, ambos marcadores establecidos de fibrosis.
- 2- Se han observado en insuficiencia cardíaca alteraciones en la conformación de la matriz extracelular, tanto en su síntesis como organización, destacando los cambios observados en la expresión de *MFAP5* y *THBS4*.
- 3- Se han hallado más de un 20% de genes alterados a nivel transcriptómico únicamente en miocardiopatía dilatada, como los genes *FAP*, *EGR1* y *FOS*. Por otro lado, en miocardiopatía isquémica se observaron alteraciones específicas en más del 18% de los genes, entre ellos se encontraban los genes *MEOX1* y *COL5A2*.
- 4- Este estudio podría ser la base para la identificación y análisis de nuevas dianas terapéuticas en insuficiencia cardíaca, basadas en las alteraciones de los procesos moleculares involucrados directa o indirectamente en el proceso de fibrosis.



# **ESC Congress** **2023 Amsterdam**

**25-28 August**  
**On site & Online**



# GRACIAS POR SU ATENCIÓN



Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Cardiología, IIS La Fe