



6. DESENMASCARANDO EL MECANISMO DE ACTIVACIÓN DEL FIBROBLASTO CARDIACO REPARATIVO DURANTE EL REMODELADO VENTRICULAR POSINFARTO

Adrián Ruiz-Villalba¹, Silvia C. Hernández², Marina Ainciburu³, Amaia Vilas-Zornoza³, Laura Sudupe⁴, Sarai Sarvide³, Nuria Planell⁵, Patxi San Martín-Uriz³, Purificación Ripalda-Cemboráin⁶, Emma Muiños-López⁶, Gloria Abizanda Sarasa⁶, Jose M^a Pérez-Pomares⁷, David Cabrero-Gomez⁴ y Felipe Prosper Cardoso⁸

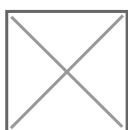
¹Universidad de Málaga, Málaga, España, ²Albert Einstein College of Medicine, Nueva York New York, Estados Unidos, ³Advanced Genomics Laboratory. Centro de Investigación Médica Aplicada CIMA, Pamplona/Iruña (Navarra), España, ⁴Biological & Environmental Sciences & Engineering Division. King Abdullah University of Science & Technology, Thuwal Al Qasim, Arabia Saudita, ⁵NavarraBiomed. Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona/Iruña (Navarra), España, ⁶Medicina Regenerativa. Centro de Investigación Médica Aplicada CIMA, Pamplona/Iruña (Navarra), España, ⁷Biología Animal. Universidad de Málaga, Málaga, España y ⁸Hematología. Clínica Universidad de Navarra, Pamplona/Iruña (Navarra), España.

Resumen

Introducción y objetivos: El concepto tradicional de fibroblasto cardiaco activado como célula responsable del proceso de cicatrización posinfarto ha quedado desfasado gracias a las tecnologías de análisis transcriptómico de última generación. Recientemente, hemos demostrado que esta población es heterogénea y descrito la subpoblación dentro de los activados, denominada fibroblastos cardiacos reparativos (RCF de sus siglas en inglés), que es la principal responsable de la primera cicatriz que aparece después del daño (Ruiz-Villalba *et al.*, *Circulation*, 2020). Ahora, estas tecnologías nos han permitido identificar los genes que dan identidad a este tipo celular y, por tanto, son los responsables tanto de su aparición como de su función en el ventrículo dañado.

Métodos: Para identificar los mecanismos de activación de los fibroblastos cardiacos reparativos hemos combinado técnicas de análisis transcriptómico de última generación, como la secuenciación de ARNm de célula única, con la transcriptómica espacial, que permite identificar el perfil transcripcional de células de interés sin perder su localización anatómica en el tejido.

Resultados: En primer lugar, hemos identificado la ventana temporal posinfarto en la que comienzan a aparecer los RCF. A continuación, describimos el conjunto de genes involucrados en su aparición tras el daño y localizamos dicha activación en la zona del borde del infarto empleando modelos transgénicos murinos. Sorprendentemente, dichos genes están relacionados principalmente con procesos biológicos que tienen lugar en el ambiente extracelular. Finalmente, validamos nuestros resultados en biopsias de pacientes con isquemia cardiaca.



Conclusiones: Nuestro estudio traslacional nos ha permitido identificar el conjunto de genes responsable de la activación de los fibroblastos cardiacos reparativos (RCF), los cuales pueden ser considerados

potencialmente como reguladores del tamaño de la fibrosis cardíaca posinfarto. El control de la expresión de estos genes permitirá controlar el tamaño de la cicatriz posinfarto, reduciendo su expansión. Esto mejorará significativamente la calidad de vida de estos pacientes, y deja abierta la posibilidad de la aplicación de otro tipo de tratamientos personalizables que permitan remitir dicha cicatriz.