

## **Disfunción vascular en Hipertrofia Cardíaca Isquémica: identificación de nuevos biomarcadores y tratamientos basados en el uso de hiperoxia. (CARDIO.COM)**

La hipertrofia cardíaca inducida por hipoxia (HCi) aumenta el tamaño del corazón, siendo una enfermedad cardiovascular frecuente asociada a complicaciones crónicas y un alto coste socio-sanitario. HIF1, principal efector de la respuesta a hipoxia, participa en el desarrollo de HCi por su señalización sobre cardiomiocitos (CM). Sin embargo, evidencias recientes apuntan a posibles mecanismos alternativos de HCi de manera indirecta por acción de células próximas a los CMs, como el endotelio de la microvasculatura o fibroblastos intersticiales cardíacos. Este tipo de hipertrofia secundaria asociada a disfunción vascular está ligado a enfermedades cardiovasculares y metabólicas de alta incidencia como la diabetes tipo 2, la obesidad o la hipertensión arterial. La complejidad y el conocimiento parcial de los mecanismos patogénicos subyacentes a la HCi, plantea la necesidad de generar nuevas hipótesis basadas en evidencias moleculares para definir alternativas clínicas.

En nuestro grupo hemos generado un nuevo modelo genético de activación de la ruta de hipoxia utilizando la línea Wt1Cre para eliminar VHL en arterias coronarias, fibroblastos intersticiales y microvasculatura cardíaca. El mutante VHL-KO/Wt1 desarrolla graves lesiones coronarias, trombosis e inflamación, recapitulando los síntomas de la Enfermedad de Kawasaki. Este modelo animal con sobreactivación de HIF en la microvasculatura también presenta hipertrofia indirecta por mecanismos secundarios no autónomos de CM, representando una plataforma excepcional para ahondar en los mecanismos moleculares que conectan la disfunción vascular por hipoxia con enfermedades cardiovasculares como la hipertrofia cardíaca.

En este proyecto nos planteamos determinar la importancia de la vía de hipoxia en el desarrollo de HCi por señalización desde la microvasculatura al CM. Evaluaremos el efecto de la hipoxia sobre la estabilidad y homeostasis de la microvasculatura cardíaca, y definiremos el transcriptoma y proteoma del endotelio capilar y los pericitos con objeto de definir mecanismos de *comunicación intercelular* asociados a hipertrofia e identificar nuevos biomarcadores de daño vascular ligados a esta patología. Además, utilizaremos hiperoxia moderada o hiperoxia en combinación con agentes antioxidantes como estrategia para modular la disfunción vascular y secundariamente la HCi. En una etapa final, proponemos determinar el nivel de expresión de los biomarcadores de daño endotelial identificados en nuestros estudios básicos de ratón en muestras de pacientes con riesgo de hipertrofia asociada a disfunción vascular, como enfermos con diabetes tipo 2, obesidad o hipertensión arterial.

Nuestro trabajo permitirá proponer nuevos mecanismos patogénicos de HCi desconocidos hasta ahora, esclareciendo los mecanismos de *comunicación intercelular* entre la microvasculatura y los CMs (CARDIO.COM). Además, valoraremos una nueva estrategia terapéutica basada en la administración de oxígeno suplementado a concentraciones moderadas como tratamiento alternativo de hipertrofia cardíaca. Confiamos en que nuestros estudios identificarán nuevos biomarcadores de daño vascular asociados a HCi y abrirán nuevas ventanas con potencial terapéutico en fisiopatología cardiovascular basadas en el eje O<sub>2</sub>/VHL/HIF.