



UNIVERSIDAD: CIMA Universidad de Navarra

NOMBRE DE LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN WIT: Análisis “ómico” de las vesículas extracelulares circulantes para identificar redes moleculares implicadas en el desarrollo de complicaciones cardiovasculares asociadas a la diabetes

PROGRAMA DE DOCTORADO: Doctorado en Investigación Biomédica (Universidad de Navarra)

DESCRIPCIÓN DE LA LÍNEA

La enfermedad arterial periférica (PAD) y la diabetes constituyen un importante reto socio-sanitario. Los pacientes con PAD y diabetes evolucionan más rápido, con un riesgo 2-3 veces mayor de trombosis, amputación y muerte que los pacientes no diabéticos. Para investigar los mecanismos subyacentes al deterioro vascular de los pacientes diabéticos con PAD, aplicaremos técnicas de secuenciación de alto rendimiento (NGS; RNA-Seq y microRNA-Seq) y proteómica al estudio de las vesículas extracelulares circulantes como aproximación a la biopsia líquida. La funcionalidad de las vías identificadas se evaluará en células endoteliales y su expresión se analizará en aortas y riñones de ratones diabéticos. La relevancia clínica de los candidatos se validará en muestras sanguíneas de pacientes con PAD con/sin diabetes. El objetivo final es la identificación de nuevos biomarcadores pronósticos y/o dianas terapéuticas para mejorar la clasificación y el tratamiento personalizado de los pacientes.

NOMBRE DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN: Programa de Enfermedades Cardiovasculares, CIMA

RESPONSABLE DEL GRUPO:



- Nombre y apellidos con su enlace al Portal de producción científica:
Arantxa González Miqueo
<https://cima.cun.es/investigacion/personal-investigacion/arantxa-gonzalez-miqueo>
- Departamento: Programa de Enfermedades Cardiovasculares
- Correo electrónico: amiqueo@unav.es
- Teléfono: +34 948 194700 (Ext. 813023)

EQUIPO INVOLUCRADO EN LA LÍNEA:

Dr. Begoña López Salazar

Dr. Susana Ravassa Albéniz

Dr. Gorka San José Eneriz

Dra. Beatriz Pelacho Samper

Dr. Carmen Roncal Mancho

Dr. Josune Orbe Lopategui

Dr. José Antonio Rodríguez

OTRAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN DEL GRUPO

Identificando la huella molecular de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (ICFEP): Utilidad del análisis de la biopsia líquida- La ICFEP, con una prevalencia creciente y un mal pronóstico, constituye una importante necesidad médica no cubierta ya que no se conocen en profundidad los mecanismos fisiopatológicos implicados y no se dispone de estrategias diagnósticas y terapéuticas específicas. La disfunción microvascular, la inflamación y la fibrosis emergen como mecanismos clave implicados en el desarrollo de esta



patología. Nuestro objetivo es explotar el potencial de la biopsia líquida en el suero de los pacientes con IC-FEP a través de análisis “ómicos” de alto rendimiento que incluyen la secuenciación de mRNAs y microRNAs (next generation sequencing) de vesículas extracelulares y proteómica dirigida (proximity extension assay). Se explorará el potencial de los candidatos identificado como biomarcadores o dianas terapéuticas.

Papel de la fibrosis miocárdica y del aumento de la rigidez de la matriz extracelular en el remodelado cardiaco en pacientes con IC-FEP y distintas comorbilidades asociadas (diabetes, hipertensión, enfermedad renal crónica, estenosis aórtica, fibrilación auricular...).- Esta línea se centra en evaluar los mediadores moleculares involucrados en el desarrollo de fibrosis miocárdica en la IC, identificar nuevas dianas fisiopatológicas y desarrollar nuevos agentes terapéuticos.

Estudio de la disfunción microvascular como un mecanismo causal común entre la IC-FEP y el deterioro cognitivo. - Este proyecto combina estudios experimentales en modelos de IC-FEP y deterioro cognitivo con el desarrollo clínico de biomarcadores circulantes y de imagen (resonancia cardiaca) para evaluar el grado de disfunción microvascular en los pacientes.

Biomarcadores para la implementación de estrategias de medicina personalizada para el manejo de la enfermedad cardiovascular. - Esta línea se centra en desarrollar un panel de biomarcadores no-invasivos (circulantes y de imagen) para mejorar el fenotipado personalizado de los pacientes, la estratificación del riesgo y su manejo terapéutico. Actualmente estamos desarrollando varios proyectos en este contexto.

Evaluación personalizada del riesgo cardioembólico (ensayo clínico PACER-1).- La fibrilación auricular y el remodelado auricular son importantes factores de riesgo de ictus. Este estudio busca desarrollar un panel de biomarcadores para identificar pacientes con alto riesgo de sufrir un ictus cardioembólico. Para ello, combinamos técnicas de imagen de última generación (ecocardiografía y resonancia magnética) con el análisis de la biopsia líquida (NGS de mRNAs y microRNAs en vesículas extracelulares circulantes y proteómica).

Descifrando la firma molecular de la enfermedad cardiorenal.- La enfermedad renal crónica es una patología muy prevalente estrechamente ligada con la IC. En este proyecto se realiza un análisis de la biopsia líquida (vesículas extracelulares y suero) para establecer patrones moleculares que permitan una mejor estratificación de los pacientes y la identificación de nuevos mediadores fisiopatológicos.



Caracterización de los trombos asociados al ictus. - Se busca caracterizar los trombos y las vesículas extracelulares derivadas de los trombos a nivel molecular y celular para establecer biomarcadores útiles para determinar la etiología del ictus, la resistencia a la lisis del trombo y que permitan en último término mejorar el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico de los pacientes con ictus. Este proyecto combina el estudio de modelos experimentales de ictus in vitro e in vivo y la evaluación de muestras de pacientes.

▪ Entidades involucradas en las líneas y persona responsable:

✓ Académicas:

- Hospital Universitario German Trias y Pujol (Barcelona, Spain), Departamento de Cardiología. Prof. Antoni Bayés-Genís
- Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid, España), Departamento de Cardiología, Prof. Javier Bermejo
- St. Bartholomew's Hospital, University College London, (Londres, U.K.) Dr. Thomas Treibel
- Université de Rouen, Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). (Rouen, France) Prof. Ebba Brakenhieln
- Katholieke Universiteit Leuven (Leuven, Belgium) y Maastricht University (Maastricht, The Netherlands) Prof. Elizabeth Jones
- Institute of Molecular and Translational Therapeutic Strategies at Hannover Medical School (Hannover, Alemania). Prof. Thomas Thum
- Centre Hospitaliere Universitaire Nancy, INSERM (Nancy, Francia). Prof. Faiez Zannad
- Hospital Universitario de Navarra (Pamplona, España). Departamento de Angiología y cirugía Vascul. Dr. Martínez-Aguilar and Fernández-Alonso.
- Hospital Universitario de Navarra (Pamplona, España). Unidad de Ictus. Dr. Herrera and Muñoz.
- Elite Centre of Medical Treatment of Arterial Diseases (CMA), Department of Cardiothoracic and Vascular Surgery, Odense University Hospital (Odense, Dinamarca. Prof Jens Linholdt
- IIS-Fundación Jiménez Díaz (Madrid, España). Laboratorio de Patología Vascul. Dr. Martin-Ventura



- Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, (Murcia, España). Servicio de Cardiología. Dr. Marín.

- **Reseña del grupo:**

Somos un grupo de investigación multidisciplinar con una amplia trayectoria en el estudio del remodelado miocárdico y vascular, que desempeña un papel clave en el desarrollo y progresión de la arteriosclerosis y la insuficiencia cardiaca (IC). Buscamos desentrañar los mecanismos implicados en el remodelado cardiovascular (CV), identificar nuevas dianas terapéuticas y validar biomarcadores no-invasivos con utilidad clínica diagnóstica/pronóstica. Nuestro objetivo es promover la aplicación de estrategias de medicina personalizada en el manejo de la IC, la enfermedad arterial periférica y el ictus. En los últimos 5 años hemos participado en más de 90 publicaciones científicas en el ámbito cardiovascular. El grupo posee una extensa red de colaboradores nacionales e internacionales y pertenece al Centro de Investigación Biomédica en Red Cardiovascular (CIBERCV) y al Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA).

- **Enlace del grupo al Portal de producción científica:**
<https://cima.cun.es/investigacion/programas-investigacion/programa-investigacion-enfermedades-cardiovasculares>



- Foto, links a las entidades industriales o académicas involucradas (si las hubiera)

REQUISITOS ADICIONALES:

