

Título: ANÁLISIS DEL NICHOS VASCULAR E IDENTIFICACIÓN DE NUEVOS PATRONES DE SEÑALIZACIÓN MOLECULAR EN ANAFILAXIA.

Nombre: Yuste Montalvo, Alma

Universidad: Universidad Complutense de Madrid

Departamento: Comisión Académica del Programa

Fecha de lectura: 07/07/2021

Programa de doctorado: Programa de Doctorado en Bioquímica, Biología Molecular y Biomedicina por la Universidad Complutense de Madrid

Dirección:

> **Director:** Vanesa Esteban Vázquez

Tribunal:

> **presidente:** MARÍA TERESA VILLALBA DIAZ

> **secretario:** ALBERTO LÁZARO FERNÁNDEZ

> **vocal:** JOSÉ LUIS MARTÍN VENTURA

> **vocal:** ANNA SALA CUNILL

> **vocal:** Marta Martín Lorenzo

Descriptores:

> FISILOGIA CARDIOVASCULAR

El fichero de tesis ya ha sido incorporado al sistema

> <https://eprints.ucm.es/id/eprint/68982/>

Localización: E-PRINTS COMPLUTENSE

Resumen: La anafilaxia es la reacción de hipersensibilidad sistémica más grave que existe, de aparición repentina y que puede causar la muerte. En las reacciones de anafilaxia se afectan distintos órganos y/o sistemas por lo que existe una amplia gama de signos y síntomas que manifiestan estos pacientes. La hipotensión y la hipoxia son factores clave que contribuyen a la gravedad de los episodios provocando un desequilibrio homeostático. La vaso- y bronco-constricción que acontece en la cavidad torácica, la pérdida de la resistencia periférica vascular y el incremento de la extravasación vascular acompañan a la mayoría de reacciones severas. Los mecanismos moleculares descritos en la fisiopatología de la anafilaxia señalan a la acción de los mediadores liberados por las células inmunes efectoras como los causantes de dichos efectos. Dado que la afectación del sistema vascular es crucial en el desarrollo de las anafilaxias y que el tratamiento de uso aconsejado en clínica es la adrenalina, el objetivo principal de esta tesis es investigar la fisiopatología del nicho vascular en anafilaxia humana e identificar nuevos patrones de señalización molecular. En primer lugar, se han identificado proteínas y procesos biológicos alterados en células endoteliales (CEs) y de musculo liso vascular (CMLVs) humanas en respuesta a muestras séricas de pacientes con diagnóstico clínico

de anafilaxia. Mediante análisis cuantitativo diferencial a través de cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas se han identificado un total de 7.707 proteínas y 5.513 categorías funcionales en CEs. El proteoma de las CMLVs resultó en un conjunto de 5.201 proteínas y 4.735 categorías funcionales. En ambos casos y acorde a unos criterios establecidos, se ha seleccionado un subproteoma de 47 (CEs) y 15 (CMLVs) proteínas individuales alteradas, así como distintos procesos biológicos en ambos sistemas. Los hallazgos de este estudio proponen un abundante número de proteínas de gran interés para una mejor comprensión de las bases moleculares de la anafilaxia y que además suponen un objetivo potencial para definir estrategias terapéuticas. Además, establece la relevancia de la activación del nicho vascular en anafilaxia en relación con los sistemas de coagulación, complemento y contacto.

Por otra parte, se ha estudiado la implicación del eje TWEAK/Fn14 (inductor débil de apoptosis similar a TNF/ molécula inducible por factor de crecimiento de fibroblastos 14) en anafilaxia mediante el uso de modelos experimentales de anafilaxia, cultivos celulares primarios y muestras séricas de pacientes con anafilaxia. Los resultados mostraron que la concentración sérica de TWEAK aumenta en modelos de anafilaxia murinos y en sueros de pacientes con anafilaxia, señalándolo como biomarcador. Por otra parte, los ratones deficientes en TWEAK o Fn14 muestran protección a la anafilaxia, pero no se observan diferencias en la abundancia de mastocitos ni de mediadores liberados. Por lo tanto, se evaluó el papel de Fn14 en permeabilidad vascular in vitro e in vivo y demostramos que su ausencia previene la extravasación de fluidos y el desarrollo de la reacción. Por lo tanto, Fn14 podría conformar una diana de tratamiento. La suma de evidencias obtenidas propicia a concluir que el eje TWEAK/Fn14 participa en las reacciones anafilácticas y que la inhibición de su interacción podría ser eficaz en la terapia de anafilaxia