

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN AGUSTÍN DE AREQUIPA**

**FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS**

**ESCUELA PROFESIONAL DE BIOLOGÍA**



**TESIS FORMATO ARTÍCULO:**

Reduction of cardiac TGF $\beta$ -mediated profibrotic events by inhibition of Hsp90  
with engineered protein

**Presentado por el egresado:**

Rodrigo Alex Caceres Zegarra

Para optar el título Profesional de Biólogo

**Asesor:**

MSc. Carlos Alberto Arenas Chavez

*(Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa – UNSA - Perú)*

**Co-Asesor:**

Dra. Ana Victoria Villar Ramos

*(Universidad de Cantabria – UC*

*Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria – IBBTEC - España)*

**Arequipa – Perú**

**2019**

# Resumen

La activación de fibroblastos miocárdicos junto con la producción de matriz extracelular es una firma patológica de fibrosis miocárdica y se rige principalmente por la señalización del factor de crecimiento transformante TGF $\beta$ -Smad2/3. Dirigirse al ubiquo TGF $\beta$  conduce a la desregulación de la homeostasis celular con consecuencias adversas. Anteriormente se mostró los efectos antifibróticos sobre la regulación negativa de la proteína de choque térmico de 90 kDa (Hsp90), una chaperona que se asocia a la cascada de señalización de TGF $\beta$ . En el presente estudio, utilizamos un inhibidor de la proteína Hsp90 marcado con fluorescencia (CTPR390-488) con propiedades específicas de unión a Hsp90 para reducir los eventos pro-fibróticos miocárdicos in vitro e in vivo. El mecanismo de acción implica la interrupción del complejo TGF $\beta$ RI-Hsp90, lo que resulta en una disminución en la señalización de TGF $\beta$  y una reducción en el colágeno de la matriz extracelular. In vivo, se observó una disminución de la deposición de colágeno miocárdico tras el tratamiento con CTPR390-488 en un modelo de ratón pro-fibrótico. Este es el primer estudio que demuestra la capacidad de un inhibidor de la proteína Hsp90 diseñado para bloquear la expresión del colágeno, reducir la motilidad de los fibroblastos activados con TGF $\beta$  miocárdico y mejorar la fibrosis cardíaca in vivo inducida por angiotensina-II.

**Palabras clave:** Fibrosis Cardíaca, TGF  $\beta$ , HSP90, Matrix extracelular.